

Усиленная наружная контрпульсация для уменьшения симптомов стенокардии у больных сахарным диабетом: безопасность, эффективность и 1-годовые клинические исходы

Georgian Linnemeier, MD, Martin K. Rutter, MB, MRCP (UK), Gregory Barsness, MD, FACC, Elizabeth D. Kennard, PhD, и Richard W. Nesto, MD, FACC, для the IEPH Investigators Indianapolis, Ind, Boston, Mass, Rochester, Minn, and Pittsburgh, Pa

Общая информация.

Пациенты с сахарным диабетом представляют группу больных высокого риска осложнений, поэтому они часто не получают большой пользы от реваскуляризации, в отличие от пациентов без сахарного диабета. Усиленная наружная контрпульсация - новый метод терапии пациентов со стабильной стенокардией.

Методы.

Мы изучили основные характеристики, изменение класса стенокардии, и частоту сердечных событий у пациентов с сахарным диабетом, которые проходили лечение усиленной наружной контрпульсацией (УНКП). Данные пациентов, внесенные в Международный регистр пациентов УНКП (МРП УНКП) перед и после курса УНКП, и через 1 год после лечения были проанализированы.

Результаты.

Из 1532 в МРП УНКП пациентов, у 43% был сахарный диабет. У больных с диабетом было около 11 приступов стенокардии в неделю. Большинству из этих них, ранее выполняли чрескожную коронарную ангиопластику (PCI) или аортокоронарное шунтирование (CABG) (86%) и большинству их них не показаны повторные процедуры реваскуляризации (87%). В 79% случаев, лечение было закончено, как было назначено (в среднем курс лечения продолжался 32 часами). Сразу после УНКП, у 69% пациентов с диабетом было зафиксировано уменьшение функционального класса стенокардии на ≥ 1 класс. Через 1 год, эта динамика сохранилась у 72% пациентов с диабетом. Также, отмечено улучшение качества жизни. Несмотря на то, что пациенты в этом исследовании, относились к группе с высокого риска, 1-годовая летальность среди них после курса лечения была сопоставима с летальностью лиц, перенесших интервенционные вмешательства.

Заключение.

Результаты исследования предполагают, что для пациентов с сахарным диабетом, УНКП может быть безопасным, эффективным, хорошо переносимым видом терапии стенокардии. (Am Heart 2003; 146:453-8)

ИБС развивается раньше, часто бывает более тяжелой и быстро прогрессирующей у больных с сахарным диабетом (СД). Несмотря на значительное снижение смертности от ИБС за последние годы, меньшее снижение смертности зафиксировано среди пациентов с сахарным диабетом¹. Большинство исследований, проведенных ранее, показали, что диабет ассоциируется с более высокой частотой рестенозов после ангиопластики²⁻⁴, повышенной частотой окклюзии шунтов после АКШ,⁵ и повышенной кратко-⁹ и долгосрочной заболеваемостью,^{3,6,7,10-13} и смертностью после обоих видов реваскуляризации. Риск осложнений после повторных процедур реваскуляризации особенно увеличивается у пациентов с диабетом^{14,15}.

Поиск усовершенствованных терапевтических подходов для лечения пациентов с хронической стенокардией привел к развитию большого количества технологий и процедур коронарной реваскуляризации. В 1995 г. Управление по санитарному надзору, за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) одобрило применение УНКП для лечения стенокардии. Результаты MUST-ЕЕСР, многоцентрового рандомизированного слепого, контролируемого исследования, подтвердили, что УНКП является безопасной и эффективной методикой терапии хронической стенокардии.¹⁶ Последующее исследование показало, что УНКП действительно улучшает перфузию миокарда¹⁷⁻¹⁹ и что улучшение состояния и качества жизни пациентов при стенокардии сохраняется на протяжении многих лет.^{17,20,21}

Настоящая статья описывает проспективное обсервационное исследование пациентов с диабетом, перенесших курс УНКП, которые были занесены в Международный Реестр Пациентов УНКП (МРП УНКП).

Методы

Аппарат УНКП состоит из 3 (трех) парных пневматических манжет, накладываемых на нижние конечности. Манжеты последовательно наполняются воздухом во время диастолы (при этом достигается внешнее давление в 250-300 мм рт. ст.), направляя кровь из нижних конечностей ног в область магистральных сосудов, тем самым, создавая аортальную диастолическую аугментацию, увеличивая как венозный возврат крови, так и сердечный выброс. Затем в конце диастолы воздух выпускается из манжет, тем самым, уменьшая периферическое сопротивление и способствуя разгрузке левого желудочка. Ежедневные 1-2 часовые сеансы лечения прописываются общим курсом в 35 часов.

МРП УНКП был основан в январе 1998 года, и в настоящий момент в этот регистр занесены более 5000 пациентов с хронической стенокардией, прошедшие лечение в более чем 80 центрах США и других странах. Группа, которая принимала участие в исследовании, состояла из 1532 пациентов включенных в регистр из 44 клиник в период с января 1998 года по сентябрь 2000, и, следовательно, эти пациенты прошли 1-годовой период наблюдения после прохождения лечения. Методология регистра была описана ранее.²² Весь курс лечения был проведен с использованием оборудования УНКП (Вазомедикал, Вестбери, Нью-Йорк).

Если у пациентов был диагноз диабета, поставленный их врачом, то они определялись как пациенты, страдающие диабетом; обоснованность данного метода была приведена выше.²³ Данные по демографии, истории болезни, статусе ИБС и применяемых лекарственных средствах были собраны до начала лечения УНКП. Во время проведения исследования не делалось акцента на необходимость применения прописанных лекарственных средств, хотя пациенты, обратившиеся за курсом УНКП, относились к группе лиц «находящихся на оптимальной терапии». Тяжесть стенокардии оценивали по классификации Канадского общества кардиологов.²⁴ Частота приступов стенокардии и количество используемого нитроглицерина (под язык) зафиксировались в виде количества приступов в неделю или среднего количества принятых доз за прошедшие 6 недель. Пациентов просили оценить качество их жизни в настоящий момент, здоровья, удовлетворенность качеством жизни по 5-бальной шкале Ликерта (1=отлично, 2=очень хорошо, 3=хорошо, 4=удовлетворительно, 5=плохо). Во время проведения последнего сеанса УНКП, были собраны данные о тяжести стенокардии, медикаментозной терапии, качестве жизни, различным неблагоприятным изменениям (осложнениям) во время лечения. Изменения состояния, проявившиеся в период между 1-ым сеансом и 5-тым днем после последнего сеанса УНКП, были обозначены как возникшие в период «пост-УНКП». Изменения состояния, проявившиеся после этого периода в течение 1-го года, были обозначены как возникшие в годовой период после лечения. Основные неблагоприятные сердечные события включали смерть, инфаркт миокарда, операцию АКШ, или чрескожное коронарное вмешательство. Пациенты интервьюировались через 6 и 12 месяцев после финального сеанса УНКП, в процессе которых были определены тяжесть стенокардии, качество жизни и другие параметры.

Результаты представлены в процентах или средних величинах. χ^2 тест или точный критерий Фишера были использованы для сравнения качественных переменных, а критерии Вилкоксона применялся для анализа непрерывных переменных. Значение $p < .05$ считалось статистически значимым при сравнении групп. Проводился анализ изменений, возникающих в период до 12 месяцев после лечения (в среднем 333 дня (+/- 104 дня)) с момента начала терапии УНКП. Подсчеты проводились с применением пакета программ обработки статистических данных SAS (Cary, NC).

Результаты

Исходные характеристики

Был проведен анализ 1532 пациентов. Из них 43% были с подтвержденным лечащим врачом диагнозом «диабет». Исходно пациенты в обеих группах с и без диабета в среднем переносили 11 приступов стенокардии в неделю и им требовалось употребление 10-11 таблеток нитроглицерина в неделю. Более 86% пациентов в каждой группе ранее подвергались процедурам реваскуляризации (табл. 1). У пациентов с диабетом сердечная недостаточность была более вероятна, и большая часть пациентов с диабетом относилась к группе пациентов, неподходящих для проведения повторной процедуры реваскуляризации. Наблюдалось статистически значимое различие в распределении больных по полу: группа пациентов с диабетом насчитывала большее количество женщин. Кроме того, отягощенный семейный анамнез по ИБС (сахарный диабет против отсутствия диабета; 80% против 74%; $P < .01$), повышение АД (81% против 63%, $P < .001$) и несердечных сосудистых заболеваний (35% против 22%; $P < .001$) чаще отмечались в группе с диабетом. Средняя (SD) ФВ ЛЖ была одинаковой в обеих группах (46% [14%])

против 47% [14%], $p =$ не достоверно (NS)), также как и пропорция больных с ФВ ЛЖ < 35% (19,8% против 18,7%, $P =$ NS). Ингибиторы АПФ (45% против 33%, $P < .001$), нитраты (84% против 78%, $P < .01$) и блокаторы ангиотензин-II-рецептора (11% против 8%, $P < .05$) прописывались чаще пациентам с диабетом. Не было значимых различий в частоте применения β -блокаторов (71%), блокаторов кальциевых каналов (47% против 48%), липидснижающих препаратов (71% против 72%), и аспирина (77% против 76%).

Таблица 1. Характеристики на начальном этапе пациентов УНКП по статусу диабета

	Без диабета (n= 867)	С диабетом (n= 665)	P
Возраст (год)	66.3+-11.0	65.6+-10.3	NS
Мужчины (%)	78.9	65.4	.001
Белые (%)	93.5	91.4	NS
Ранее перенесли БАП (%)	63.9	67.6	NS
Ранее перенесли АКШ (%)	69.6	67.4	NS
Ранее перенесли БАП или АКШ (%)	86.9	86.1	NS
Застойная сердечная недостаточность (%)	24.8	39.6	.001
Несердечное сосудистое заболевание (%)	22.0	35.1	.001
Кандидаты на БАП (%)	12.0	9.1	NS
Кандидаты на АКШ (%)	15.1	9.9	.01
Не подходят для БАП или АКШ (%)	82.3	87.3	.01

*Данные приведены в виде средней или в процентах. АКШ = аортокоронарное шунтирование; БАП=баллонная ангиопластика; NS = не значительно.

Результаты исходного курса терапии

Как показано в табл. II средняя (SD) продолжительность курса УНКП (у больных с диабетом против больных без такового; 32.3 [10.7] против 33.2 [9.9] час.; $p < NS$) и процент больных, прошедших полный терапии (79% против 82% соответственно) были одинаковы в обеих группах. Причинами, помешавшими пациентам завершить курс лечения, были осложнения или прекращение лечения по желанию пациента. Поверхностное повреждение кожи (2.0% против 0.7%, $p < .01$) и жалобы на костно-мышечные боли (1.5% против 1.2%, $P = NS$) были редки в этих группах. В «пост-УНКП» период инфаркт миокарда и сердечная недостаточность чаще развивались в группе пациентов с диабетом, чем у пациентов без диабета. В «пост-УНКП» период симптомы стенокардии уменьшились по крайней мере на 1 функциональный класс у большинства пациентов (группа с диабетом против группы без диабета; 69% против 72%, $P = NS$).

Таблица II. Кардиальные осложнения во время или в течение 5 дней после завершения курса УНКП в зависимости от наличия диабета

	Без диабета (n= 867)	С диабетом(n= 665)	p
Смертность (%)	0.5	0.3	NS
АКШ(%)	0.3	0	NS
БАП (%)	0.8	0.8	NS
ИМ (%)	0.2	1.7	<.01
МАСЕ (%)	1.6	2.7	NS
Нестабильная стенокардия (%)	3.2	3.9	NS
Застойная сердечная недостаточность (%)	3.1	3.3	<.01

Где MACE – основные неблагоприятные сердечные осложнения (включая смерть, инфаркт миокарда, АКШ, БАП), ИМ – инфаркт миокарда.

События и состояние больных через 1 год

Одногодовое наблюдение после курса терапии прошли 86% пациентов с диабетом (n=572) и 89.9% пациентов без диабета (n= 779). Летальные исходы и приступы сердечной недостаточности чаще отмечались в течение 1 –го года после курса УНКП в группе больных с диабетом. Частота случаев нестабильной стенокардии и повторной реваскуляризации была одинакова в обеих группах. (Табл.III)

На рис. 1 показана пропорция пациентов с диабетом и симптомами, соответствующими III и IV функциональному классу стенокардии, исходно до лечения, во время и после курса УНКП. Наблюдалось статистически значимое уменьшение количества больных с III и IV функциональным классом стенокардии ($p < .001$) после УНКП. Чаще всего был переход с III во II функциональный класс после УНКП, и это сохранялось в течение 1 года после завершения лечения. Приступы стенокардии и потребность в нитроглицерине также уменьшились в течение этого периода (рис.2). Кроме того, пациенты сообщали о значительном улучшении качества жизни, которое сохранялось на протяжении 1 года (рис.3). Различия состояния до и после курса УНКП были статистически достоверны (качество жизни, связанное со здоровьем $P < .001$, общее качество жизни $P < .001$ и удовлетворенность качеством жизни $P < .001$).

Таблица III. Сердечные осложнения в период 1 года по статусу диабета.

	Без диабета (n= 867)	С диабетом (n= 665)	P
Смертность (%)	3.9	7.5	<0.01
АКШ (%)	3.8	3.6	NS
БАП (%)	6.1	7.7	NS
ИМ (%)	5.3	7.7	NS
MACE (%)	16.3	22.6	<.01
Нестабильная стенокардия (%)	15.2	18.8	NS
Застойная сердечная недостаточность (%)	6.1	12.8	<.001

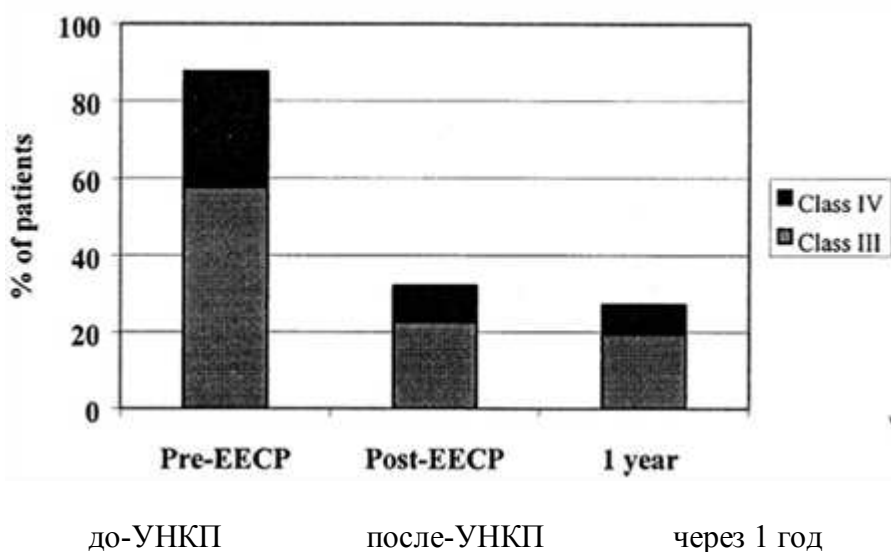


Рис. 1 Пациенты с диабетом, с III и IV функциональным классом стенокардии

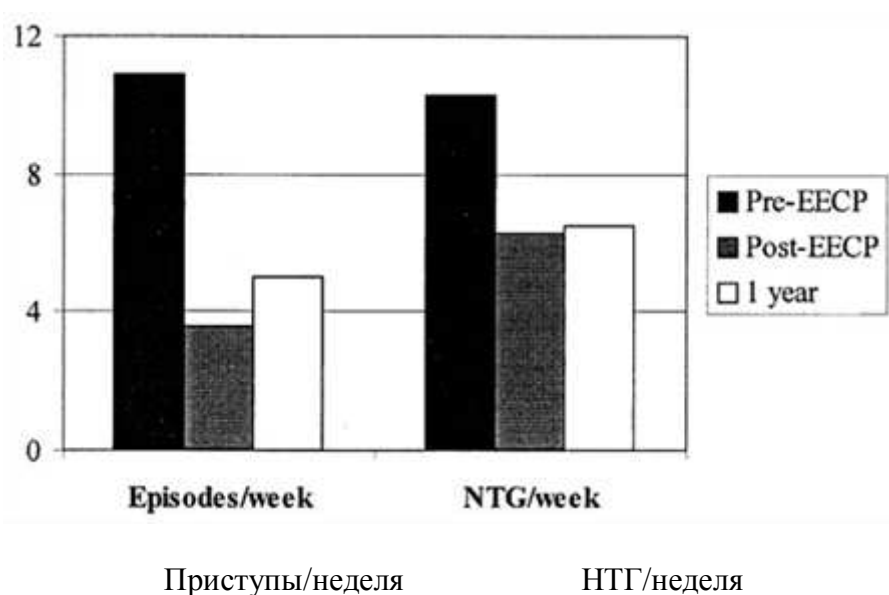


Рис. 2 Частота приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине у пациентов с диабетом. НТГ – нитроглицерин

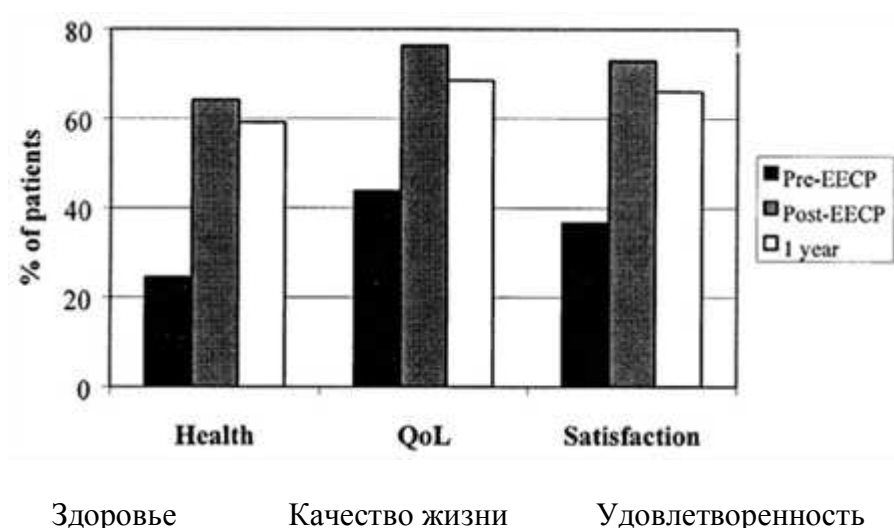


Рис. 3 Пациенты с диабетом, с хорошим, очень хорошим и отличным качеством жизни. QoL – качество жизни.

Обсуждение

Влияние на стенокардию

Это большое, проспективное, наблюдательное исследование подтверждает, что УНКП является безопасным и эффективным методом лечения стенокардии у пациентов с сахарным диабетом. Эффективность терапии сохраняется и через 1 год после терапии, несмотря на преобладание тяжелой симптоматики болезни и ранее выполненных реваскуляризации, и то, что большую часть пациентов представляли, лица которым не

возможно было выполнить дополнительные процедуры реваскуляризации. Более того, уменьшение симптомов стенокардии было достигнуто, несмотря на более развитые и тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом.

Механизмы действия

Недавно было продемонстрировано, что УНКП определенно и значительно увеличивает скорость коронарного кровотока и давления, что сопровождается систолической разгрузкой левого желудочка.²⁷ Объективные признаки улучшения перфузии миокарда были отмечены у пациентов после УНКП,^{17-19,28} что может быть обусловлено, во-первых, отчасти благодаря улучшению коллатерального кровообращения,^{29,30} и, во-вторых, вследствие повышения градиента трансмиокардиального давления, развивающегося во время терапии. Масуда и др. предоставили косвенное доказательство улучшения коллатерального кровообращения, показав с помощью позитронно-эмиссионной томографии, что терапия УНКП ассоциируется с улучшением перфузии миокарда, улучшением коронарного резерва и увеличением времени до развития депрессии S-T сегмента во время физической нагрузки.¹⁸ Ранее показано, что во время УНКП улучшается функция эндотелия, что длительность терапии УНКП положительно связана с уровнем оксида азота, и отрицательно – с сосудосуживающим эндотелином-I, и что эти биохимические изменения сохраняются на протяжении трех месяцев после УНКП.³¹ Увеличенный кровоток и возросшее напряжение сдвига в коронарной и периферических артериях могут привести к таким биохимическим изменениям, которые в свою очередь могли бы привести к вазодилатации и сосудистому ремоделированию.³² Другое недавно выполненное исследование показало наличие улучшения перфузии миокарда, улучшения диастолического наполнения левого желудочка и сниженную нагрузку на сердце после терапии УНКП.²⁸

Кардиальные события

Недавно сообщили о сравнении пациентов с симптоматической ИБС, прошедших курс УНКП с пациентами, прошедших избирательное лечение с помощью баллонной ангиопластики (БАП) (Национальный институт сердца, легких и крови; Динамический реестр Коронарных Вмешательств).³³ В результате показано, что у пациентов, прошедших лечение УНКП, было преобладание более высоких факторов риска; и, хотя, БАП ассоциировалось со значительно меньшей частотой стенокардии через 1 год, выживаемость через 1 год и основные осложнения в обеих группах были сопоставимы. В сравнительном аспекте изучены пациенты с диабетом и симптоматической ИБС, прошедшие лечение УНКП, с пациентами, включенными в Динамический регистр Шунтирования, Реваскуляризации и Ангиопластики (BARI) (личное собеседование, Шерил Келси). Первичный анализ выявил, что, хотя пациенты с диабетом различаются отличаются в обоих Реестрах, нет доказательств повышения 1-годовой летальности больных диабетом, прошедших курс УНКП (табл. IV)

Таблица IV. Общее количество смертельных исходов на протяжении 1 года после лечения среди пациентов в возрасте ≥ 55 лет, участвующих в исследованиях коронарного воздействия (интервенции).

	Международный Регистр Пациентов УНКП (n=1297)	Национальный институт сердца, легких и крови; Динамический регистр Коронарных Вмешательств (n=3186)	Исследование Шунтирования, Реваскуляри
--	---	---	--

			зации и Ангиопластики (n=2863)
Без диабета (%)	4.6	5.2	3
Диабетика (%)	7.7	10.1	6.9
Без диабета + застойная сердечная недостаточность (%)	9.3	14.6	9.4
Диабетика + застойная сердечная недостаточность (%)	11.9	20.3	12.5

Клиническое применение

У многих больных остается стенокардия, несмотря, на агрессивную медикаментозную терапию и выполнение процедур реваскуляризации. Терапия УНКП может расширить набор методов лечения для подобных пациентов. И хотя внутрикоронарное стентирование³⁴ и агрессивная антитромбоцитарная терапия^{35,36} улучшают непосредственные результаты и улучшают проходимость коронарных артерий после ангиопластики,³⁷ наличие у пациента диабета обычно ассоциируется с более тяжелыми последствиями^{2-4,10-13} даже при применении этих усовершенствованных технологий. Это же относится и для пациентов, перенесших операцию АКШ,^{7,9,13} и повторные процедуры реваскуляризации.^{14,15} Неинвазивность УНКП делает ее возможным и привлекательным методом лечения для пациентов с диабетом, особенно для тех, кто ранее переносил реваскуляризацию.³⁸

Ограничения

Возможно, что некоторые пациенты были ошибочно классифицированы как больные с диабетом. Однако, это первое исследование такого рода и клинический исход проанализированы на большой выборке пациентов. Определение класса стенокардии было выполнено на основании жалоб пациента и поэтому существует вероятность того, что мог быть определенный эффект плацебо, хотя нет оснований считать, что в группах с и без диабета он различается.

Выводы

Настоящее исследование показало, что при лечении пациентов с диабетом, УНКП представляет собой безопасную, хорошо переносимую терапию, ассоциируемую с уменьшением класса стенокардии, улучшением функционального статуса и качества жизни пациентов. Положительные клинические результаты сохранялись у пациентов на протяжении 1 года после курса терапии. Лечение УНКП может быть благоприятным в селективной группе пациентов с диабетом и с тяжелым сердечно-сосудистым заболеванием, которые считаются неподходящими для дальнейших интервенционных вмешательств.

Список литературы

1. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. JAMA 1999;281:1291-7.

2. Elezi S, Kastrati A, Pache J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1866–73.
3. Przewlocki T, Pieniazek P, Ryniewicz W, et al. Long-term outcome of coronary balloon angioplasty in diabetic patients. *Int J Cardiol* 2000;76:7–16.
4. Rozenman Y, Sapoznikov D, Gotsman MS. Restenosis and progression of coronary disease after balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 2000;23:890–4.
5. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, et al. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:248–58.
6. Herlitz J, Wognsen GB, Emanuelsson H, et al. Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 1996;19: 698–703.
7. Salomon NW, Page US, Okies JE, et al. Diabetes mellitus and coronary artery bypass: short-term risk and long-term prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:264–71.
8. Smith LR, Milano CA, Molter BS, et al. Preoperative determinants of postoperative costs associated with coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1994;90:II124–8.
9. Braxton JH, Marrin CA, McGrath PD, et al. Mediastinitis and long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;70:2004–7.
10. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001; 104:533–8.
11. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335:217–25.
12. Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilesley CD, et al. Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiol* 2001;87:947–50.
13. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary by-pass and angioplasty. *Circulation* 1997;96:2551–6.
14. Moustapha A, Assali AR, Sdringola S, et al. Percutaneous and surgical interventions for in-stent restenosis: long-term outcomes and effect of diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1877–82.
15. Stephan WJ, O’Keefe JH Jr, Piehler JM, et al. Coronary angioplasty versus repeat coronary artery bypass grafting for patients with previous bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1140–6.
16. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUSTEECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1841–2.
17. Lawson WE, Hui JC, Cohn PF. Long-term prognosis of patients with angina treated with enhanced external counterpulsation: five-year follow-up study. *Clin Cardiol* 2000;23:254–8.
18. Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al. Enhanced external counter-pulsation improved myocardial perfusion and coronary flow re-serve in patients with chronic stable angina; evaluation by (13)N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J* 2001;22: 1451–8.
19. Stys TP, Lawson WE, Hui JC, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on stress radionuclide coronary perfusion and exercise capacity in chronic stable angina. *Am J Cardiol* 2002; 89:822–4.
20. Lawson WE, Hui JC, Zheng ZS, et al. Three-year sustained benefit from enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;75:840–1.
21. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on health-related quality of life continue 12 months after treatment: a sub-study of the multicenter study of enhanced external counterpulsation. *J Investig Med* 2002;50:25–32.

22. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR Jr, et al. The International EECPP Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol* 2001;24:435–42.
23. Kehoe R, Wu SY, Leske MC, et al. Comparing self-reported and physician-reported medical history. *Am J Epidemiol* 1994;139: 813–8.
24. Campeau L. Grading of angina pectoris [letter]. *Circulation* 1976; 54:522–3.
25. Stys T, Lawson WE, Hui JC, et al. Acute hemodynamic effects and angina improvement with enhanced external counterpulsation. *Angiology* 2001;52:653–8.
26. Lawson WE, Hui JC, Lang G. Treatment benefit in the enhanced external counterpulsation consortium. *Cardiology* 2000;94:31–5.
27. Michaels AD, Accad M, Ports TA, et al. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. *Circulation* 2002;106:1237–42.
28. Urano H, Ikeda H, Ueno T, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 93–9.
29. Flynn MS, Kern MJ, Donohue TJ, et al. Alterations of coronary collateral blood flow velocity during intraaortic balloon pumping. *Am J Cardiol* 1993;71:1451–5.
30. Kern MJ, Aguirre FV, Tatineni S, et al. Enhanced coronary blood flow velocity during intraaortic balloon counterpulsation in critically ill patients. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:359–68.
31. Wu G, Quiang SZ, Zheng Z, et al. A neurohumeral mechanism for the effectiveness of enhanced external counterpulsation. *Circulation* 1999;100:I–832 [abstract].
32. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1652–60.
33. Holubkov R, Kennard ED, Foris JM, et al. Comparison of patients undergoing enhanced external counterpulsation and percutaneous coronary intervention for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;89:1182–6.
34. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997;96:1454–60.
35. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, et al. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:922–8.
36. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1999;354:2019–24.
37. Van Belle E, Ketelers R, Bauters C, et al. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: a key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 2001;103:1218–24.
38. Lawson WE, Hui JC, Guo T, et al. Prior revascularization increases the effectiveness of enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 1998;21:841–4.