

---

# Долгосрочный прогноз на пациентов со стенокардией, прошедших курс лечения усиленной наружной контрпульсацией: Исследование по прошествии 5 лет после прохождения курса лечения УНКП

William E. Lawson, MD, John C.K. Hui, PhD, Peter F. Cohn, MD

Division of Cardiology and Department of Surgery, SUNY at Stony Brook, Stony Brook, New York, USA

---

## Предисловие

*Основные сведения:* Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) является невазальным лечением коронарных артериальных заболеваний (CAD), которое успешно применялось у пациентов, не поддающихся медицинской и/или хирургической терапии.

*Гипотеза:* Данное исследование было предпринято для оценки влияния УНКП по прошествии большого периода времени после лечения.

*Методы:* Главные неблагоприятные случаи (МАСЕ) ухудшения состояния здоровья были отмечены у 33 пациентов с CAD, прошедших лечение УНКП. Пациенты были разделены на группы на основании того, проявляли они или нет ранее улучшение отображение радионуклидной стрессовой перфузии (Реагирующая группа – нереагирующая группа) и случались ли неблагоприятные случаи ухудшения здоровья (МАСЕ) на протяжении последующих после лечения 5 лет (в среднем). Характеристики пациентов включали заболевание большого количества сосудов; 45% - имели ранее инфаркты миокарда; 61% - подверглись коронарному артериальному шунтированию (CABG) и/или подкожной транслюминальной коронарной ангиопластике (PTCA).

*Результаты:* В группах выделили 26 из 33 (79%) Реагирующих пациентов, и 7 из 33 (21%) нереагирующих. Последующие случаи МАСЕ в промежутке 5 лет включали 4 смертельных исхода, и 8 пациентов – имели сердечно-сосудистые приступы (острый инфаркт миокарда (4), новые CABG или PTCA (6), замена клапанов (1), нестабильная стенокардия (1)). В нереагирующей группе было отмечено значительно большее ( $p < 0,01$ ) количество МАСЕ (6/7 или 86%), чем в реагирующей группе (6/26 или 23%). В общем, 21 из 33 пациентов (64%) остались в живых и у них не наблюдались МАСЕ, и не было необходимости в замене кровеносных сосудов на протяжении 5 лет после курса лечения УНКП.

*Заключение:* Данное исследование показывает, что для большинства пациентов, демонстрирующих после курса лечения улучшение в радионуклидной стрессовой перфузии, УНКП может явиться эффективной длительной терапией.

**Ключевые слова:** коронарное артериальное заболевание, наружная контрпульсация, прогноз.

## Введение

Предположение о том, что коронарный кровоток может быть увеличен на 20-40% путем увеличения диастолического давления перфузии, было выдвинуто Kantrowitz and Kantrowitz в 1965 г. Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) применяет внешнее давление в нижних конечностях, рассчитывая его по времени и последовательно, используя при этом три пары пневматических манжет, для того чтобы произвести эффективное диастолическое увеличение (рис. 1). Последовательное наполнение давлением манжет «извлекает» кровь из сосудов ног и более действенно в вызывании диастолического увеличения и повышении венозного возврата, чем ранние системы одинарной гидравлической контрпульсации. Механизм действия данного аппарата похож на механизм действия внутриаортного баллонного насоса (IABP) для производства распределенного по времени диастолического увеличения. Также путем увеличения венозного возврата, УНКП может в дальнейшем увеличить сердечную выработку.

Исследования, применяющие радионуклидные испытания в утяжеленном режиме, показали улучшенную перфузию миокарда, выносливость к нагрузке, и снижение стенокардии, после лечения УНКП примерно в 80 % случаев. Было показано, что улучшение, основанное на отображении стрессовой перфузии миокарда, связано в большинстве своем с коронарным артериальным заболеванием (CAD) и прежней заменой кровеносных сосудов. Наличие проходимого канала (естественного коронарного или шунтированного сосуда) увеличивает вероятность благоприятной реакции, и было названо «гипотезой проходимых сосудов». Это связано с заявлением Керна и др. (Kern et al.) о том, что увеличенное диастолическое давление и поток, вызванные IABP, эффективно передаются только в периферическую систему сосудов при отсутствии существенного промежуточного коронарного стеноза. Диастолическое увеличение повышает диастолическое трансмиокардное давление в тот момент, когда сопротивление коронарного потока низкое, тем самым, увеличивая до предела коронарный кровоток и возможно способствуя развитию или восстановлению дополнительных каналов (collateral).



**Рис.1** Аппарат усиленной наружной контрпульсации, использованный при лечении пациентов с коронарным артериальным заболеванием, состоит из пульта управления, таблицы лечения, трех пар манжет, обворачиваемых вокруг нижних конечностей, и компрессора (не изображен на рисунке).

Как было показано в изображении стрессового миокарда, начальное улучшение, которое последовало за курсом лечения УНКП, поддерживалось у большинства пациентов, проходящих лечение, на протяжении трех лет после окончания курса лечения. Данное исследование было запланировано для определения того, присутствовало ли доказательство продолжительного клинического благоприятного воздействия от УНКП, путем определения возникновения основных неблагоприятных сердечно-сосудистых случаев (МАСЕ) на протяжении 5 лет после окончания лечения УНКП. Существенные случаи изменения состояния здоровья (МАСЕ) включали смертельные исходы, инфаркты миокарда, ресосудорасширение [коронарное артериальное шунтирование (CABG) или подкожную транслюминальную коронарную ангиопластику (PTCA)], и госпитализацию по причине сердечного заболевания.

## Методы

Группа пациентов со стенокардией, прошедших курс лечения УНКП с 1989 по 1991 гг., обследовалась на протяжении в среднем 5 лет (от 4 до 7 лет). Протокол исследования и согласие пациента, основанное на его ознакомлении с информацией об исследовании, были одобрены Институциональным советом, Государственного Университета Нью-Йорка, в Стони Брук. При прохождении первого лечения УНКП, у пациентов была стабильная, но ограниченная стенокардия, несмотря на медицинское лечение/терапию замены кровеносных сосудов (CABG или PTCA). Перед началом курса

УНКП также было необходимо провести радионуклидное испытание в утяжеленном режиме, показавшее обратимые дефекты, соотношенные с ишемией. Пациенты прошли 35-36 часовой курс УНКП, проводимый по 1-2 часа ежедневно 5 дней в неделю, и затем в течении в среднем 5 лет обследовались на МАСЕ.

Радионуклидные испытания в утяжеленном режиме были проведены до и после курса УНКП до одинаковой нагрузки сердца и двойного продукта. Далее эти испытания были обработаны двумя специалистами, не знающими пациентов и их клиническое состояние. Основываясь на изображении радионуклидной перфузии нагрузки после курса УНКП, были выделены две подгруппы: (1) реагирующая подгруппа – пациенты, у которых после УНКП наблюдалось снижение размера или количества дефектов радионуклидной стрессовой перфузии, и (2) нереагирующая группа – пациенты, у которых не было улучшения дефектов радионуклидной перфузии. Различия результатов, полученных до и после курса лечения и между этими подгруппами, были проанализированы с помощью теста по критерию хи-квадрат (chi-square), с принятым значением на уровне  $p < 0.05$ . Также был проведен многофакторный анализ характеристик пациентов на начальном уровне, прогнозирующих положительную реакцию на терапию УНКП, с принятым значением на уровне  $p < 0.05$ .

Никакие изменения фактора риска не были предприняты после лечения УНКП, кроме тех с которыми был ознакомлен сам пациент или его лечащий врач. Решения по дальнейшему лечению после курса УНКП принимались пациентом и его врачом, и для некоторых пациентов включали дополнительные сеансы лечения УНКП.

Лечение исключалось в случае наличия декомпенсированной сердечной недостаточности, аортной клапанной недостаточности, инфаркта миокарда в период 3 месяцев до начала лечения или при нестабильной стенокардии, тяжелые периферические заболевания сосудов (артериальное заболевание с закупоркой или тромбозом), аритмия, перемежающаяся с синхронизацией (фибрилляция предсердия, частая эктопия, кардиостимулятор), неконтролируемое повышенное контролируемое давление (кровяное давление  $> 180/100$  мм Ртутного столба), сильный кровоточащий диатез.

## Начальные результаты

В данном исследовании участвовали 33 пациента. Средний возраст пациентов был 61.4 года (от 45 до 74 лет); 31 пациент – мужчины, 2 – женщины. У 30 из 33 пациентов была проведена сердечная рентгенография до начала исследования, при этом у 73% пациентов была многососудистое заболевание; 45% - ранее перенесли инфаркты миокарда, и 61% пациентов – ранее проходили процедуры замены кровеносных сосудов (всего 50 подобных процедур: 12 пациентов ранее прошли 17 процедур САВГ; 15 пациентов – прошли 33 РТСА; и 7 пациентов прошли как РТСА, так и САВГ) (таблица 1).

Обширная наружная контрпульсация была хорошо воспринята, и все пациенты завершили курс лечения. Все пациенты сообщили, что симптомы стенокардии (частотность, тяжесть, легкость и длительность приступов) снизились. Принятие лекарственных препаратов на начальном этапе и влияние лечения УНКП показаны на таблице II. Длительное применение нитратов снизилось на 20%, использование  $\beta$ -блокера уменьшилось на 13%, применение кальций-канального блокатора снизилось на 7%. После курса лечения УНКП одиннадцать пациентов (33%) одно или еще меньше лекарственных средств от стенокардии; и только 2 пациента (6%) после лечения принимали дополнительные лекарственные препараты от стенокардии.

**Таблица 1. Характеристики пациентов: всех пациентов, прошедших лечение, реагирующие и нереагирующие подгруппы (по начальному улучшению при радионуклидном испытании в утяжеленном режиме).**

	Все пациен- ты	Реагирую- щая под- группа	Нереаги- рующая подгруппа	Значение
Возраст	61.4+-9.5	69.8+-9.4	67.3+-8.2	$p = \text{NS}$
Мужчины (%)	31/33 (94)	25/26 (96)	6/7 (86)	$p = \text{NS}$
Диабет (%)	6/33 (18)	3/26 (12)	3/7 (43)	$p < 0.20$
Одинарная-VD	8/30 (27)	8/25 (32)	0/5 (0)	$p < 0.30$
Множественное-VD	22/30 (73)	17/25 (68)	5/5 (100)	$p < 0.30$
Ранние MI (%)	15/33 (45)	11/26 (42)	4/7 (57)	$p = \text{NS}$
Ранние процедуры замены крове-	20/33 (61)	16/26 (62)	4/7 (57)	$p = \text{NS}$

Радионуклидные испытания в утяжеленном режиме, выполненные до той же сердечной нагрузки и двойного продукта до и после первичного лечения УНКП, показали значительное улучшение ( $p < 0.01$ ) в дефектах перфузии у 26 из 33 (79%) пациентов (реагирующая группа). Стрессовые дефекты перфузии у остальных семи пациентов после курса лечения не изменились (нерагирующая группа). Интересно отметить, что улучшение стрессовой перфузии в начальный период после курса УНКП не было связано с изменением ежедневного приема лекарств. Снижение приема лекарств от стенокардии было отмечено у 31% пациентов из реагирующей группы, и у 43% пациентов из нерагирующей группы. ( $p = NS$ ).

У всех пациентов из нерагирующей группы с известной рентгенографической анатомией (anatomy) было множественное коронарное заболевание и все пациенты с однососудистым заболеванием с известной рентгенографической анатомией (8/8) реагировали на лечение УНКП. Это различие, однако, не было статистически важным ( $p = NS$ ). Ранее ре-сосудорасширение с РТСА или САВГ не было также гарантией появления или не появления реакции на терапию УНКП ( $p = NS$ ). Характеристики на начальном этапе нерагирующей группы показали, что они старше, в этой группе больше женщин, и большая часть имеет диабет; никакие из этих различий в реагирующей группе не приобрели статистической значимости (Таблица 1).

**Таблица II. Начальный эффект усиленной наружной контрпульсации (УНКП): все пациенты, реагирующая и нерагирующая подгруппа (по начальному улучшению при радионуклидном испытании в утяжеленном режиме после терапии УНКП).**

Лечение стенокардии	все пациенты (n=33)		Реагирующая группа (n=26)		Нерагирующая группа (n=7)	
	До УНКП	после УНКП	до УНКП	после УНКП	до УНКП	после УНКП
нитраты LA	15	12	10	9	5	3
β-блокеры	15	13	12	10	3	3
Кальциевые СВ	28	26	23	21	5	5
> меньше на 1 против стенокардии после Rx	11		8		3	
>больше на 1 после Rx	2		1		1	

Сокращения: Rx=лечение УНКП; нитраты LA= долго действующие нитраты; Кальциевые СВ= кальциевые-канальные блокаторы

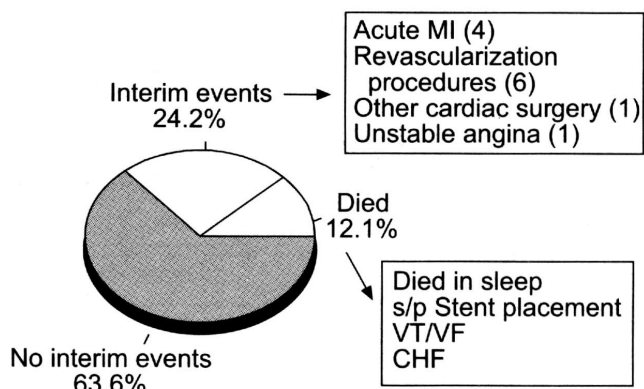
## Последние результаты

После окончания курса лечения УНКП в среднем прошло 5 лет, 13 из 33 (39%) пациентов прошли дополнительное лечение УНКП (что увеличило совокупное количество часов УНКП для всей группы до 55.7 часов за весь период лечения) (при этом 49.75 часов было в реагирующей группе и 77.8 часов – в нерагирующей группе). Причинами дополнительного лечения УНКП стало ухудшение состояния или повторение стенокардии, устойчивые ишемические дефекты на изображении радионуклидной стрессовой перфузии, «настраивание» (при объективном или субъективном доказательстве ухудшения состояния пациента).

В течение периода после лечения умерли 4 пациента и у девяти пациентов были промежуточные случаи ухудшения состояния (рис.2). Причины смертельных исходов были различны: один пациент умер от остановки сердца через 1 год после УНКП; второй умер от осложнения ангиопластики через 3 года; третий – сердечной недостаточности вследствие закупорки сосудов, через 3 года; четвертый – умер во сне через 6 лет после УНКП. Промежуточные случаи, которые потребовали госпитализации, наблюдались у восьми добавочных пациентов и включали трех случаях – острый инфаркт

миокарда; в пяти случаях – процедуру замены кровеносных сосудов, в одном случае – замену клапана аорты; и у одного пациента – нестабильную стенокардию.

Смертельные исходы и MACE наблюдались у 6 из 7 пациентов (86%) нереагирующей группы. По сравнению с этим, значительно меньшее количество смертельных исходов было в реагирующей группе у 6 из 26 (23%) пациентов ( $p < 0.01$ ). В целом, 21 из 33 (64%) пациентов, прошедших лечение УНКП, остались живы по истечении 5 лет после завершения лечения, при этом не наблюдалось сердечно-сосудистых заболеваний или необходимости в повторной замене кровеносных сосудов.



**Рис. 2.** Графическое изображение соотношения и причин смертельных исходов, сердечно-сосудистых нарушений после терапии усиленной наружной контрпульсации у 33 пациентов со стенокардией в период 5 лет после лечения.

*Сокращения:* MI = инфаркт миокарда; VT = желудочковая тахикардия; VF = желудочковая фибрилляция; CHF = сердечная недостаточность вследствие закупорки.

Умерло 12.1% (умерли во сне; вследствие VT/VF; CHF)

Промежуточные осложнения 24.2% (острый MI (4); процедуры замены кровеносных сосудов (6); другие операции на сердце (1); нестабильная стенокардия (1))

## Обсуждение

Обширная наружная контрпульсация принесла пользу при лечении стенокардии, увеличении выносливости нагрузки, снижения дефектов радионуклидной стрессовой перфузии у около 80% пациентов. В недавнем тестировании Многоцентрального исследования Усиленной наружной контрпульсации (MUST-УНКП), перспективное, случайное изучение УНКП, и лечения показали значительное улучшение во времени до ST-сегментного спада при тестировании с увеличивающейся нагрузкой, снижение применения лекарственных препаратов от стенокардии, длительное благоприятное воздействие на качество жизни с помощью психометрического тестирования.

Исследуемая группа состоит из последовательно проходящих лечение пациентов со стенокардией и доминирующим многососудным САД и устойчивой возбудимой ишемией, на которые не влияло принятие медицинских препаратов и/или предыдущая замена кровеносных сосудов. За пациентами наблюдали в течение 5 лет в среднем, с целью предоставления информации о влиянии лечения УНКП на вытекающие основные неблагоприятные сердечно-сосудистые случаи, включая необходимость госпитализации и повторной замены кровеносных сосудов. Объем образцов для исследования невелик, и в этой группе доминируют мужчины, этот образец взят из одного центра. Хотя это и не являлось основной целью исследования. Количество пациентов могло частично повлиять на возможность обнаружить характеристики пациентов до лечения, которые влияют на реакцию пациентов на лечение УНКП. Есть вероятность того, что многососудное заболевание оказывает влияние на результаты лечения УНКП, в то время как более обширная группа исследования обнаружила связь между скintiграфическим улучшением после курса УНКП и степенью тяжести заболевания. В то время как один центр благоприятно влияет на устойчивость процедуры, он также содержит необъективность, и менее точный, чем многоцентровое исследование, которое обладает большим объемом информации и количеством привлекаемых для участия в исследовании пациентов. Гарантируется подтверждение результатов этого пилотного исследования в более обширном многоцентровом исследовании со случайной выборкой.

Отмеченное различие в MACE между пациентами, имеющими улучшение в стрессовом радионуклидном показании (79%), и пациентами, у которых не наблюдалось объективного улучшения в результате лечения, подтверждает действительное влияние терапии УНКП (рис. 3). Смертельные исходы и ухудшение сердечно-сосудистого состояния существенно увеличились в группе 7 пациентов, у которых не наблюдалось объективного улучшения после лечения (нереагирующая группа), по сравнению с группой из 26 пациентов, у которых были отмечены улучшения в отображении радионуклидной стрессовой перфузии (реагирующая группа). Если бы первичный эффект УНКП был эффектом плацебо, тогда не ожидалось бы ни улучшения в радионуклидной перфузии, ни различия в частотности MACE между реагирующей и нереагирующей группами.

Процент выживаемости у пациентов, прошедших лечение УНКП, в течение 5 лет был 88%, что сравнимо с количеством смертельных исходов, сообщенных при современных медицинских испытаниях и испытаниях замены кровеносных сосудов (CABG или PTCA), таких как Исследование Коронарной артериальной хирургии (CASS), мета-анализ CABG, Исследование Ангиопластики шунтирования замены кровеносных сосудов (BARI) (таблица 3). Характеристики пациентов нашей группы были схожи с характеристиками пациентов в этих исследованиях, которые страдали многососудными заболеваниями, средней фракцией выброса левого желудочка около 50%, предыдущими инфарктами миокарда 30-50%. В отличие от пациентов в этих группах, большинство пациентов, проходящих лечение УНКП, ранее имели PTCA и/или CABG. Так как это является сравнением историй болезни, не ясно можно ли ожидать подобный результат от испытания методом случайной выборки.

При рассмотрении смертности вместе с промежуточными не смертельными случаями ухудшения состояния у 8 из 33 (24%) пациентов, 21 из 33 (64%) пациентов, прошедших лечение УНКП, остались живы и у них не наблюдались MACE, включая необходимость замены кровеносных сосудов, на протяжении более 5 лет.

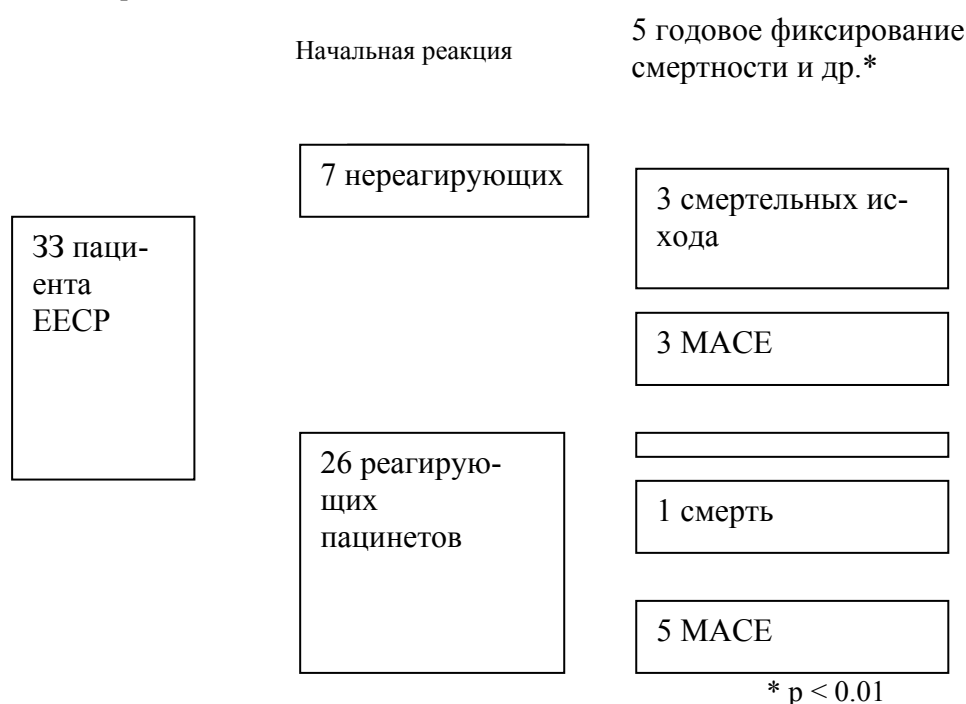


Рис. 3. Воздействие начальной реакции терапии усиленной наружной контрпульсации (УНКП) на последующую смертность и ухудшение сердечно-сосудистого состояния (MACE). MI = инфаркт миокарда; revasc = замена кровеносных сосудов; MACE = ухудшение сердечно-сосудистого состояния; AVR = замена аортного клапана.

3 MACE в первой группе включали 1 инфаркт миокарда, 2 инфаркта миокарда + ресосудорасширение

5 MACE во второй группе включали 1 инфаркт миокарда + замена кровеносных сосудов, 1 стенокардия, 2 замены кровеносных сосудов, 1 AVR.

**Таблица III. Сравнение уровня выживаемости по прошествии 5 лет после лечения в группе, пошедшей лечение УНКП, и в других медицинских и хирургических испытаниях.**

№	Исследование	Выживание по прошествии 5 лет
	УНКП	88%
12	CASS – мед. Лечение	78%
13	CABG – мета-анализ (мед.) (CABG)	84% 90%
14	BARI – PTCA - CABG	86% 89%

Характеристики пациентов УНКП были схожи с характеристиками пациентов в других исследованиях, страдающих многососудным заболеванием, средней LVEF около 50%, ранними MI 30-50%. Однако, многие из пациентов УНКП также ранее перенесли PTCA и/или CABG.

*Сокращения:* CASS = Коронарное артериальное хирургическое исследование; CABG мета-анализ = Сотрудничество исследователей коронарного артериального шунтирования; BARI = Исследование наружной ангиопластики замены кровеносных сосудов; LVEF = фракция выброса левого

## Заключение

Предыдущие исследования показали, что УНКП улучшает стрессовую перфузию миокарда у почти 80% пациентов, при этом благоприятное воздействие поддерживается у большинства пациентов на протяжении 3 лет.

Настоящее исследование фокусирует свое внимание на количестве смертельных исходов и случаях ухудшения сердечно-сосудистого состояния охваченной группе на протяжении 5 лет после УНКП. В целом, остались в живых 64 % пациентов и у них не наблюдались промежуточные случаи ухудшения сердечно-сосудистого состояния, и не было необходимости в повторной замене кровеносных сосудов в период 5 лет. Большинство пациентов (79%) продемонстрировали улучшение ранней стрессовой скинтиграфии перфузии. Частотность смертельных исходов и случаев ухудшения сердечно-сосудистого состояния была значительно ниже в этой группе пациентов, чем в нереагирующей группе (23% по сравнению с 86 %;  $p < 0.01$ ). Низкое количество смертельных исходов и случаев ухудшения сердечно-сосудистого состояния у пациентов дает возможность предположить, что УНКП может быть длительным устойчивым, эффективным, неинвазивным лечением стенокардии у реагирующих пациентов.

## Список литературы

1. Kantrowitz A, Kantrowitz A: Experimental augmentation of coronary flow by retardation of arterial pulse pressure. *Surgen'* 1953;34: 678-687
2. Soroff HS, Hui J, Giron F: Current status of counterpulsation. *Crit Care Clin* 1986;2:277-295
3. Lawson WE, Hui JCK, Soroff HS, Zheng ZS, Kayden DS, Sasvary D, Atkins H, Cohn PF: Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992;70: 859-862
4. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, Burger L, Jiang L, Lillis O, Oster Z, Soroff H, Cohn PF: Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: Cardiac or peripheral effect? *Cardiology* 1996;87:1-5
5. Lawson WE, Hui JCK, Guo T, Burger L, Cohn PF: Prior revascularization increases the effectiveness of enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 1998;21:841-844
6. Lawson WE, Hui JCK, Oster ZH, Zheng ZS, Cabahug C, Katz JP, Dervan JP, Burger L, Jiang L, Soroff HS, Cohn PF: Enhanced external counterpulsation as an adjunct to revascularization in unstable angina. *Clin Cardiol* 1997;20:178-180
7. Kern MJ, Aguirre FV, Tatineni S, Penick D, Serota H, Donohue T, Salter K: Enhanced coronary blood flow velocity during intra-aortic balloon counterpulsation in critically ill patients. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:359-368
8. Kern MJ, Aguirre F, Bach R, Conohue T, Siegel R, Segal J: Augmentation of coronary blood flow by intra-aortic balloon pumping in patients after coronary angioplasty. *Circulation* 1993;87: 500-511
9. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, Oster Z, Katz JP, Diggs P, Burger L, Cohn CD, Soroff HS, Cohn PF: Three-year sustained benefit from enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;75:840-841
10. Arora RR, Chou TM, Jain D, Neslo RW, Fleischman B, Crawford L, McKiernan T: Results of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP): EECP reduces anginal episodes and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1997;96(8):I-466(26)(2)
11. Arora RR, Chou TM, Jain D, Nesto RW, Fleischman B, Crawford L, McKiernan T: Results of the Multicenter Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP) outcomes study: Quality of life benefits sustained six months after treatment. *Circulation* 1998; 98(suppl I):I-35(1838)
12. Emond M, Mock MB, Davis KJ, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T III, and Participants in the Coronary Artery Surgery Study (CASS): Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1994;90:2645-2657
13. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, Morris C, Mathur V, Vamvakas E, Chalmers TC: Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-570
14. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators: Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335:217-225