

УНКП улучшает эндотелиальную функцию у больных с симптоматичной ИБС

Piero O. Bonetti, MD, Gregory W. Barsness, MD, FACC, Paul C. Keelan, MD, etc.

Задачи.

Целью данного исследования было изучение влияния усиленной наружной контрпульсации (УНКП) на эндотелиальную функцию.

Предпосылки.

УНКП улучшает симптоматику и повышает переносимость физической нагрузки у пациентов с ИБС. Тем не менее, точные механизмы, с помощью которых эта методика оказывает положительное клиническое воздействие, остаются неясными.

Методы.

Проба с реактивной гиперемией (RH-PAT), неинвазивный метод оценки функции эндотелия с измерением гиперемической реакции в пальце, был использован у 23 пациентов с рефрактерной стенокардией, проходящих 35-часовой курс УНКП. У каждого пациента проба выполнена до и после первого сеанса, в середине и по окончании курса УНКП. В дополнение к этому, проба выполнена через один месяц после завершения терапии УНКП; индекс гиперемии рассчитывался как отношение значения пульсового кровенаполнения пальца во время реактивной гиперемии к значению в покое.

Результаты.

УНКП привела к улучшению симптомов (≥ 1 чем на 1 ФК стенокардии) у 17 (74%) пациентов; УНКП ассоциировалась с непосредственным существенным увеличением среднего значения индекса гиперемии ($p < 0.05$). В дополнение к этому, среднее значение индекса гиперемии через один месяц было существенно выше, чем этот показатель до терапии УНКП ($p < 0.05$). Когда пациенты были разделены на группы в зависимости от их клинической реакции, через один месяц индекс гиперемии возрос только у пациентов с положительным клиническим эффектом.

Выводы.

УНКП улучшает периферическую эндотелиальную функцию с благоприятными эффектами, сохраняющимися и через один месяц, у пациентов с положительной клинической реакцией. Из этого следует, что улучшение функции эндотелия может способствовать благоприятному клиническому воздействию УНКП на пациентов с ИБС.

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) является неинвазивной методикой лечения пациентов со стабильной ИБС, в случаях, когда стандартные процедуры реваскуляризации, такие как аортокоронарное шунтирование или чрескожные вмешательства на коронарных артериях невозможны. Несколько исследований показали, что УНКП уменьшает симптомы стенокардии у большинства пациентов, проходящих лечение. Кроме уменьшения стенокардии (1-4) и использования нитратов (1,4), было отмечено, что ЕЕСР также увеличивает толерантность к физическим нагрузкам (1,5-8), увеличивает продолжительность времени до развития депрессии сегмента ST (6,8,9) и улучшает перфузию миокарда (1,5-8).

Последовательные компрессия/декомпрессия во время УНКП приводит к увеличению диастолического давления в аорте, с дальнейшим ростом перфузионного давления в коронарной артерии, тогда как систолическое давление снижается, что в результате приводит к снижению работы сердца (10). Кроме того, УНКП также повышает венозный возврат, приводящий к увеличению сердечного выброса на 25% (11). Тем не менее, мало известно о точных механизмах, с помощью которых данные гемодинамические воздействия преобразуются в благоприятный клинический эффект. Предполагалось, что улучшение функции эндотелия является потенциальным механизмом, способствующим благоприятному клиническому эффекту УНКП (11). Тем не менее, хотя и было отмечено увеличение уровня оксида азота (NO) в плазме крови как ответ на УНКП, вследствие улучшения функции эндотелия (6), в настоящее время мало известно о влиянии УНКП на эндотелий-зависимую вазодилатацию.

Исследование спланировано для того, чтобы изучить влияние УНКП на эндотелиальную функцию, определенную в пробе с реактивной гиперемией, с применением неинвазивной плетизмографии для оценки реактивной гиперемии в пальце (12-14), у пациентов с тяжелой ИБС.

Аббревиатуры и сокращения

CAD = ИБС =ишемическая болезнь сердца
CCS = Канадское Общество по сердечно-сосудистым заболеваниям
DASI = индекс Дьюка
УНКП = усиленная внешняя контрпульсация
eNOS = синтаза оксида азота в эндотелии
L-NAME = N ω - нитро-L-аргинин метиловый эфир
NO = оксид азота
NTG = нитроглицерин
РАТ = периферическая артериальная тонометрия
RH = реактивная гиперемия

Методы

Протокол исследования и пациенты

Исследование было одобрено Внутренним Наблюдательным советом клиники Майо. Все

пациенты, которые были направлены на лечение УНКП в связи с рефрактерной стенокардией и согласились участвовать в исследовании, были включены в протокол после получения информированного согласия. Согласно практике лечебного учреждения после осмотра, по меньшей мере, двумя кардиологами, у всех пациентов выявлена ИБС, неподходящая к стандартным видам реваскуляризации. Деформации пальцев и аллергия на латекс были единственными критериями исключения из исследования. Все пациенты прошли стандартный 35-часовой курс УНКП. Острые гемодинамические эффекты УНКП, определенные как соотношение максимального диастолического давления к систолическому (коэффициент эффективности УНКП), были измерены с использованием стандартной пальцевой плетизмографии (15). Медикаментозное лечение осталось неизменным в течение всего периода исследования. Для каждого пациента все сеансы УНКП были запланированы на одно и то же время дня, чтобы предотвратить возможные влияния суточной вариабельности реактивности сосудов; проба с гиперемией проводилась непосредственно до и после 1-го сеанса УНКП, в середине (сеанс 17) и в конце (сеанс 35) курса. В дополнение к этому, проба была выполнена через один месяц после завершения курса УНКП. Клинико-демографические параметры пациентов были получены исходно. Кроме того, каждый день оценивали тяжесть стенокардии, определенную по классификации (16) Канадского Общества кардиологов, а функциональный статус больных определен по индексу Дьюка (DASI), согласно заполненным анкетам (17).

Чтобы определить степень дисфункции эндотелия у пациентов, проходящих УНКП, однократные пробы с гиперемией были также выполнены в контрольной группе 7 здоровых лиц (средний возраст 63± 2 года).

RN-PAT (проба с гиперемией)

Принцип PAT, прибора пальцевой плетизмографии, который позволяет провести изолированное определение изменений пульсового артериального объема крови, был описан недавно (12, 18, 19). Данный прибор (Итамар Медикал Лтд., Цезаря, Израиль) состоит из двух подогнанных к размеру пальца датчиков, которые включают в себя систему надувных латексных подушек внутри жесткого внешнего корпуса. Дизайн датчика позволяет применять постоянное и равномерно распределенное, близкое к диастолическому уровню противодавление в пределах всего датчика, что повышает чувствительность посредством разгрузки напряжения артериальной стенки, и предотвращает депонирование венозной крови, чтобы избежать веноартериальной рефлекторной вазоконстрикции. Изменения пульсового объема в кончике пальца распознаются датчиком давления и передаются на персональный компьютер, где сигнал фильтруется через полосу пропускания (от 0.3 до 30 Гц), усиливается, изображается, и запоминается.

Пробу с гиперемией выполняли в положении пациента лежа на спине, обе руки на одном и том же уровне, в удобной термонейтральной среде. Манжета тонометра накладывалась на одно плечо (изучаемая рука), в то время как другая разноименная рука выполняла роль контрольной (контрольная рука); датчики RN-PAT размещались на одном пальце (палец II, III, или IV) каждой руки (один и тот же палец на обеих руках). Пальцы были изолированы от пальца с датчиком, используя мягкие губчатые кольца, и затем начиналась непрерывная запись реакций пульсового объема крови с обеих рук. После 10-минутного калибровочного периода, манжета тонометра на изучаемой руке надувалась на 60 мм рт. ст. выше систолического давления на 5 минут. Затем воздух из манжеты

выпускался, чтобы вызвать реактивную гиперемии, в это время продолжалась запись РАТ. Через десять минут пациентам давали однократную дозу нитроглицерина (0.4 мг, под язык), чтобы оценить эндотелий - независимую реакцию, и, еще через 10 минут, запись РАТ прекращалась.

Данные пробы с гиперемией проанализированы независимым автоматическим способом. В качестве показателя степени гиперемии, рассчитывался индекс гиперемии RH-PAT как отношение значения средней амплитуды сигнала РАТ в 1-минутный интервал времени, начиная через 1 минуту после декомпрессии манжеты к средней амплитуде сигнала РАТ 3.5-минутного периода времени до надувания манжеты (исходный уровень); значения показателя RH-PAT с изучаемой руки были затем нормированы с контрольной рукой, чтобы компенсировать потенциальные системные изменения. Гиперемическая реакция на NTG оценивалась подобным же образом. Сначала рассчитывали среднюю амплитуду сигнала РАТ четырех последовательных 1-минутных периодов, начинающихся через 5 минут после приема под язык NTG (интервалы с 5-й до 6-й минуты, с 6-й до 7-й мин., 7-й до 8-й мин., и с 8-й до 9-й мин.); затем рассчитывалась реакция на NTG как соотношение амплитуды РАТ 1- минутного интервала, во время которого был записан максимальный средний сигнал РАТ поделенной на амплитуду сигнала РАТ на исходном уровне (показатель NTG-PAT).

Воспроизводимость результатов RH-PAT

Воспроизводимость измерений RH-PAT оценена у 28 добровольцев (средний возраст 31±1 год; 10 мужчин) в течение двух последующих дней. Данные сведения были проанализированы, согласно методу Бланда и Альтмана (2) (Рис.1).

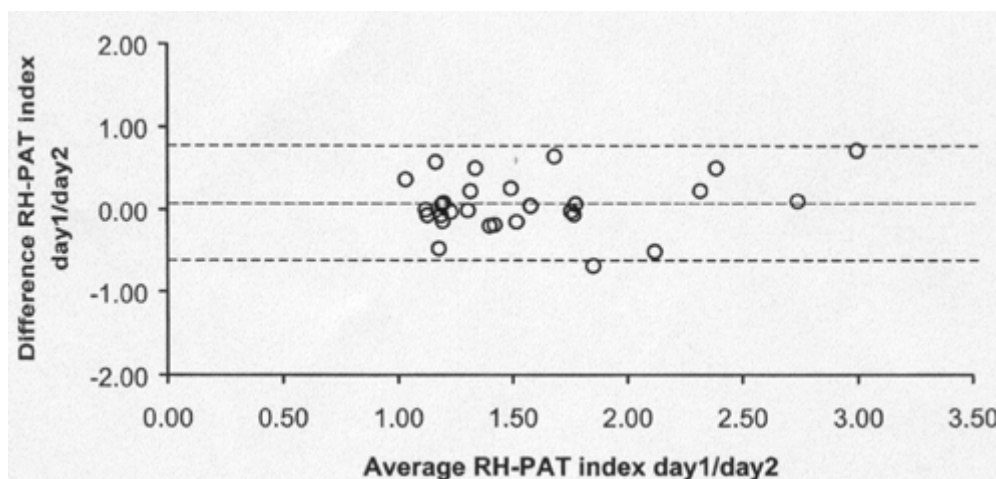


Рис. 1.

Статистический анализ

Результаты представлены как средняя \pm SEM. Анализ повторных измерений выполнен с помощью t теста с поправкой Бонферрони (все сравнение в парах), если это указано; сравнивали непрерывные данные в разные моменты времени; применялся и t тест Стьюдента, чтобы сравнить непрерывные данные между разными группами. Анализ материала выполнен с применением статистического программного обеспечения

SigmaStat, версия 2.03 (SPSS Инк., Чикаго, Иллинойс). Статистическая значимость различий принималась при $p < 0.05$.

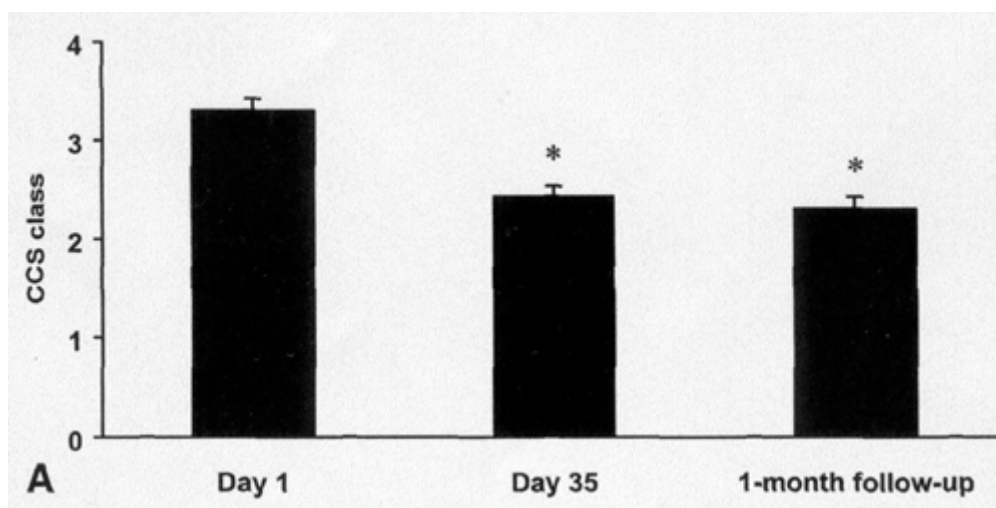
Результаты

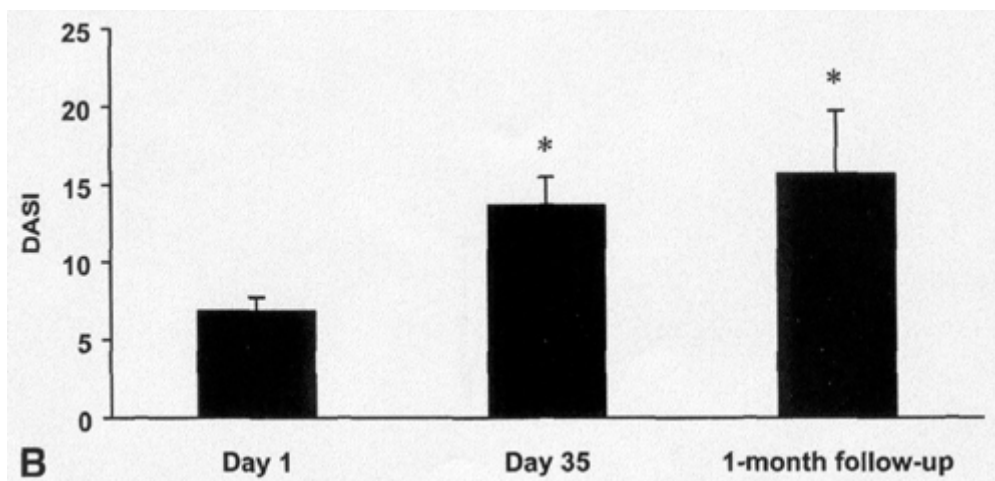
Пациенты

Двадцать три пациента с симптомами ИБС были проспективно обследованы. Исходные данные пациентов показаны в таблице 1. Все пациенты прошли 35-часовой курс УНКП, и 18 пациентов наблюдались в течение одного месяца. За время исследования не выявлено никаких серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений.

УНКП и функциональный класс

У 12 (52%) больных 35 сеансов УНКП привели к уменьшению на 1 ФК стенокардии и у 5 пациентов (22%) на 2 ФК, тогда как у 6 (26%) пациентов изменений в ФК классе стенокардии не отмечено. В результате применения УНКП среднее значение ФК стенокардии существенно снизилось, этот эффект поддерживался на протяжении 1 месяца после завершения курса лечения (Рис. 2).





День 1 День 35 Через 1 месяц после курса УНКП

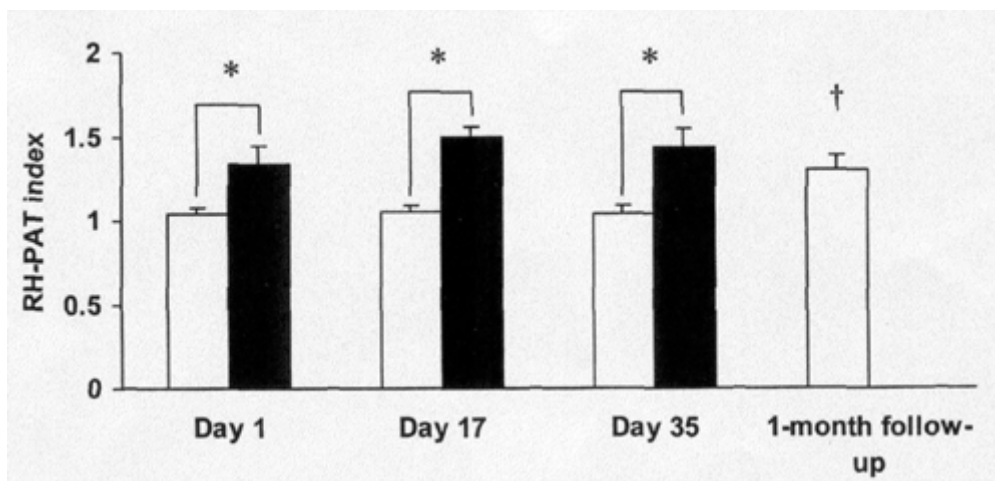
Рис. 2. Влияние УНКП на средний ФК стенокардии (А) по Классификации Канадского общества кардиологов (CCS) и средние значения (В) индекса Дюка. * $p < 0.05$ против день 1.

Гемодинамические эффекты УНКП

Средний коэффициент воздействия УНКП, полученный на момент завершения курса УНКП, не отличался от коэффициента на начальном этапе лечения (УНКП 1-й день : 0.89; УНКП 35-й день: 1.02; $p < 0.42$), также УНКП не оказывала ни острого, ни хронического воздействия на частоту сердечных сокращений у пациентов, принимающих участие в исследовании.

Влияние УНКП на функцию сосудов

До начала терапии у пациентов, проходящих курс УНКП, среднее значение индекса RH-PAT (реактивной гиперемии) было достоверно ниже, чем в контрольной группе (1.03 ± 0.04 по сравнению с 1.77 ± 0.18 , $p < 0.001$); УНКП привела к быстрому и достоверному увеличению среднего значения индекса гиперемии (RH-PAT) на протяжении всех трех контрольных точек исследования. Более того, среднее значение индекса RH-PAT через 1 месяц после курса лечения было больше, чем до начала терапии УНКП (1.29 ± 0.09 по сравнению с 1.03 ± 0.04 ; $p < 0.05$) (рис. 3). В отличие от этого, реакция на эндотелий-независимый азодилатор нитроглицерин не изменялась под воздействием УНКП (рис. 4).



1-й день 17-й день 35-й день 1 месяц после ЕЕСР

Рис. 3. Средняя реакция на реактивную гиперемия (reactive hyperemia) (RH-PAT коэффициент), Белая полоса = до начала УНКП; черные полосы = после УНКП.

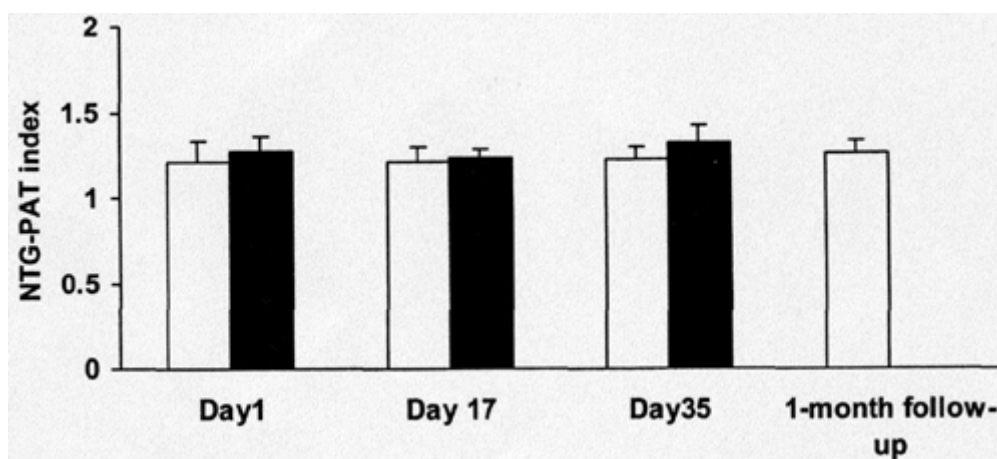


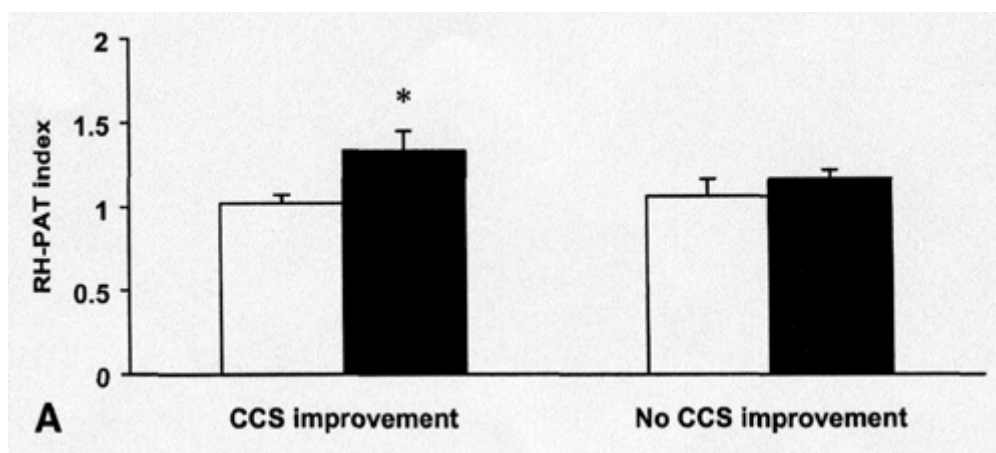
Рис. 4. Средняя реакция на нитроглицерин (NTG-PAT коэффициент), $p=0.594$ (анализ изменений повторных измерений). Белая полоса = до начала УНКП; черные полосы = после УНКП.

Когда пациенты были разделены на две группы, в зависимости от их клинической эффективности УНКП, коэффициент RH-PAT через 1 месяц после курса УНКП был существенно выше у пациентов, у которых наблюдалось снижение ФК стенокардии или увеличение индекса Дьюка (DASI) (рис. 5).

Обсуждение

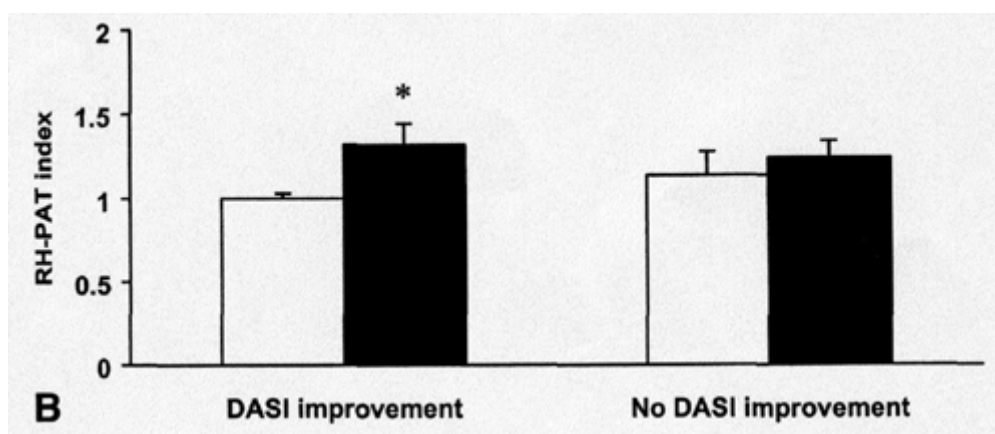
Настоящее исследование показывает, что УНКП действительно улучшает периферическую эндотелиальную функцию, определенную по индексу гиперемии (RH-PAT), у пациентов с тяжелой ИБС. Более того, показано, что у пациентов с клиническим улучшением во время УНКП, выявлено дополнительное увеличение гиперемической реакции (RH-PAT) через месяц после УНКП. Эти сведения подтверждают то, что

улучшение функции эндотелия, может быть механизмом, лежащим в основе благоприятного клинического воздействия, оказываемого УНКП.



Улучшение ФК стенокардии

Отсутствие улучшения ФК стенокардии



Улучшение DASI

Отсутствие улучшения DASI

Рис. 5. Средняя реакция на реактивную гиперемиию (коэффициент RHPAT) до начала и через 1 месяц после УНКП. (А) ФК стенокардии, индекс Дьюка (В) (DASI). * $p < 0.05$ день 1; Белые полосы = 1-й день УНКП; черные полосы = 1-й месяц после УНКП.

Благоприятное клиническое воздействие УНКП

В результате последних достижений в терапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, средняя продолжительность жизни пациентов с ИБС вероятно увеличится в ближайшем будущем. Вследствие чего, вероятно, также увеличится группа пациентов, которые останутся симптоматичными, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, и которые не подходят для стандартных технологий реваскуляризации (21); УНКП представляет для этих пациентов ценный вариант лечения. Несколько исследований показали, что УНКП ассоциируется с позитивной клинической реакцией у большинства пациентов ИБС с рефрактерной стенокардией (1-9). Несмотря на значительный профиль сердечного риска и тяжелую ИБС среди пациентов, включенных в данное исследование, у 74% из них наблюдалось улучшение функционального состояния в ответ на УНКП, что подтверждает роль УНКП как эффективной стратегии лечения для пациентов с симптоматичной ИБС.

УНКП и функция эндотелия

УНКП, как было продемонстрировано, действительно увеличивает кровоток в различных сосудистых бассейнах, включая коронарные артерии (10, 22-25). В отсутствии существенных стенозов артерий (26, 27), увеличенный кровоток теоретически переводится в увеличение напряжения сдвига, которое является ключевым фактором гомеостаза эндотелия (28, 29). Таким образом, улучшение функции эндотелия является важным механизмом, с помощью которого УНКП может вызвать благоприятное клиническое воздействие, поскольку выраженная дисфункция эндотелия играет определенную роль в развитии и манифестации ИБС (30). Тот факт, что пациенты, проходящие лечение УНКП, на начальном этапе имели более низкий индекс RH-PAT, чем здоровые участники исследования, означает наличие дисфункции эндотелия, и вместе с наблюдаемым улучшением реакции в пробе с реактивной гиперемией у пациентов, проходящих лечение УНКП, в процессе нашего исследования, подтверждает это представление.

Реактивная гиперемия, которая является результатом дилатации малых, резистивных сосудов, частично опосредуется NO, образованным в эндотелии, а степень гиперемической реакции служит показателем состояния функции эндотелия (31, 32). Более того, при использовании усиленной плетизмографии, была продемонстрирована взаимосвязь между максимальной реакцией кровотока предплечья во время пробы с RH и его реакцией на внутриартериальное вливание эндотелийзависимого вазодилатора ацетилхолина, это обозначает то, что индекс RH отражает состояние функции эндотелия (33); RH-PAT позволяет произвести неинвазивную оценку периферической сосудистой реактивности путем измерения объема цифровых импульсов в состоянии покоя и во время RH. Следует заметить, что хотя локальные, системные и факторы окружающей среды могут влиять на объем цифровых импульсов, этот параметр также зависит от биодоступности NO (34). Более того, известно, что NO образованный в эндотелии особенно важен для регуляции сосудистого тонуса в областях, богатых артериовенозными анастомозами, такими как кончик пальца (35). Недавно изучено влияние подавления синтеза NO с помощью NW - нитро – L – аргинин сложного метилового эфира (L – NAME) на реакцию в пробе реактивной гиперемии (14). В этом исследовании 19 здоровым добровольцам выполнена проба с реактивной гиперемией RH-PAT, по описанному ранее протоколу, до и после введения L – NAME в плечевую артерию. Важно то, что введение L – NAME ассоциировалось со значительным 61% уменьшением ($p < 0.05$) значения индекса RH-PAT, демонстрируя тот факт, что этот индекс зависит от NO образованного эндотелием, и поэтому NO представляет собой маркер периферической эндотелиальной функции. Согласно этим результатам к факторам, влияющим на функцию эндотелия относятся факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и наличие ИБС, их влияние на значение индекса RH-PAT такое же что и на поток-зависимую дилатацию плечевой артерии, широко используемую в качестве метода для оценки периферической функции эндотелия (12). Кроме того, была показана значимая взаимосвязь между реакцией на реактивную гиперемию и потокопосредованную дилатацию плечевой артерии, это предполагает то, что на сосудистую реактивность пальца, определенную индексом RH-PAT, оказывает влияние функция эндотелия в той же степени и направлении, подобно реактивности плечевой артерии (12).

Если объединить эти данные, можно сделать вывод, что УНКП связана с достоверным улучшением функции эндотелия, как продемонстрировано в увеличении индекса RH-PAT в ответ на УНКП в первые 3 дня исследования. Более того, значимое различие между

индексами RH-PAT до курса УНКП и через 1 месяц после УНКП дает возможность предположить, что УНКП также оказывает благоприятное среднесрочное влияние на функцию эндотелия, хотя повышенная подвижность благодаря улучшению функционального статуса в ответ на УНКП также могла бы способствовать этому влиянию. Наличие благоприятного воздействия на функцию эндотелия подтверждается тем, что PAT реакция на эндотелий-независимый вазодилататор нитроглицерин не изменялась после УНКП. Среднесрочное воздействие УНКП на функцию эндотелия, наблюдаемое в настоящем исследовании, соответствует полученным результатам Masuda и др. (4), которые сообщали об отсутствии различий между уровнями NO плазмы крови до начала и через 1 месяц после завершения 35-часового курса УНКП, тогда как эти же уровни NO плазмы крови существенно увеличились через 1 месяц после завершения терапии у пациентов с стабильной хронической стенокардией. Необходимо обсудить причину отсроченного улучшения функции эндотелия. Одно из возможных объяснений это влияние повышенного напряжения сдвига на активность и экспрессию фермента - эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS), основного источника образования NO в эндотелии. Повышение напряжения сдвига вызывает повышенное высвобождение NO через активацию eNOS через фосфорилирование сериновой/треониновой протеинкиназы Akt (36, 37), это представляется вероятным механизмом для существенного увеличения индекса RH-PAT, наблюдаемого в ответ на УНКП. С другой стороны, длительное увеличение напряжения сдвига, вызываемого при воздействии стандартного курса УНКП, может вызвать up-регуляцию экспрессии eNOS (28), которая может привести к отсроченному, но длительному улучшению функции эндотелия.

Периферическое влияние УНКП

Одним из механизмов благоприятного влияния УНКП, является увеличение переносимости нагрузок. Можно допустить, что УНКП может обеспечивать гемодинамические стимулы, подобныестимулам физической нагрузки, которые способствуют улучшению функции эндотелия (38). Этой концепции соответствуют результаты исследований, показывающие увеличение переносимости нагрузки, в то время как пиковое двойное произведение остается неизменным благодаря снижению максимального уровня АД давления у некоторых пациентов после курса УНКП (5). Эти результаты обозначают то, что УНКП, подобно физическим тренировкам, может способствовать снижению периферического сосудистого сопротивления. Наши результаты подтверждают представление о существовании подобного периферического «тренирующего» воздействия УНКП.

Ограничения исследования

Вмешательства или использование медицинской техники могут быть связаны с усилением эффекта плацебо (39, 40). Таким образом, из-за принципа УНКП и отсутствия эффективной контрольной группы (например, фиктивной группы, проходящей лечение УНКП), возможность того, что неспецифические эффекты плацебо могли способствовать благоприятному клиническому влиянию, которое можно было наблюдать в настоящем исследовании, не могут быть полностью исключены. Однако, результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого многоцентрового исследования Усиленной Наружной Контрпульсации (MUST-ЕЕСР) не выявили большой роли неспецифических эффектов плацебо, в качестве посредников благоприятного

клинического воздействия, связанного с УНКП у пациентов со стенокардией (9). Кроме того, результаты нашего исследования (о том, что отсроченное увеличение реакции, наблюдаемой во время обследований после курса лечения, ограничивается теми пациентами, у которых наблюдаются симптоматическое или функциональное благоприятное воздействие УНКП) подтверждают гипотезу о том, что улучшение функции эндотелия может являться важным механизмом, способствующим благоприятному клиническому воздействию, связанному со стратегией лечения.

В отсутствие эффективной контрольной группы также возникает вопрос о том, могли ли повлиять факторы, не связанные с УНКП, на результаты RH-PAT. Однако, на основании протокола исследования, пациенты выполняли функцию самоконтроля. Из-за того, что измерения RH-PAT проводились в течение 1 часа непосредственно до и после терапии УНКП, и в течение этого времени не вводились никакие лекарства, которые могли бы оказать воздействие на результаты RH-PAT. Также устойчивое воздействие УНКП на показания RH-PAT во время курса лечения подтверждает существование непосредственного влияния УНКП на пальцевую вазореактивность.

Выводы

В заключении хотелось бы сказать, что настоящее исследование говорит о том, что УНКП может улучшать функцию эндотелия. Помимо выраженного благоприятного воздействия, которое возникает сразу после сеанса лечения, стандартный 35-часовой курс лечения УНКП оказывает благоприятное длительное воздействие на функцию эндотелия, которое становится очевидным через 1 месяц после завершения лечения и встречается только у пациентов, с клиническим улучшением. Эти результаты подтверждают предположение о том, что улучшение функции эндотелия может являться важным механизмом, с помощью которого УНКП оказывает благоприятное клиническое воздействие.

Список литературы

1. Lawson WE, Hui JCK, Soroff HS, et al. Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992;70:859-62.
2. Lawson WE, Hui JCK, Lang G. Treatment benefit in the enhanced external counterpulsation consortium. *Cardiology* 2000;94:31-5.
3. Stys T, Lawson WE, Hui JCK, Lang G, Liuzzo J, Cohn PF. Acute hemodynamic effects and angina improvement with enhanced external counterpulsation. *Angiology* 2001;52:653-8.
4. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR Jr., Holubkov R, Kelsey SF, Kennard ED and the International EECF Patient Registry Investigators. The International EECF Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol* 2001;24:435-42.
5. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, et al. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation; cardiac or peripheral effect? *Cardiology* 1996;87:271-5.
6. Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2001;22:1451-8.
7. Stys TP, Lawson WE, Hui JCK, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on stress radionuclide coronary perfusion and exercise capacity in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;89: 822-4.
8. Urano H, Ikeda H, Ueno T, Matsumoto T, Murohara T, Imalzumi T. Enhanced external

counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic rilling in patients with coronary artery disease. *J Am Coil Cardiol* 2001;37:93-9.

9. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coil Cardiol* 1999;33:1833-40.

10. Michaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. *Circulation* 2002;106:1237-42.

11. Barsness GW. Enhanced external counterpulsation in unrevasculariz-able patients. *Curr Interv Cardiol Rep* 2001;3:37-3.

12. Kuvin JT, Patel AR, Sllney KA, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*. In Press.

13. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr., Lerman A. Reactive hyperemia peripheral arterial tonometry, a novel non-invasive index of peripheral vascular, is attenuated in patients with coronary endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;102 Suppi 11:2860.

14. Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. Assessment of endothelial function (nitric oxide) at the tip of a finger. *Circulation* 2002;102 Suppi 11:851.

15. Suresh K, Simandl S, Lawson WE, et al. Maximizing the hemodynamic benefit of enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 1998;21:649-53.75

16. Campeau L. Grading for angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522-3.

17. Hiatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989;64:651-4.

18. Lavie P, Schnall RP, SheffyJ, Shiitner A. Peripheral vasoconstriction during REM sleep detected by a new plethysmographic method. *Nat Med* 2000;6:606.

19. Rozanski A, Qyreshi E, Bauman M, Reed G, Pillar G, Diamond GA. Peripheral arterial responses to treadmill exercise among healthy subjects and atherosclerotic patients. *Circulation* 2001;103:2084-9.

20. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.

21. Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris: mechanism and therapeutic options. *J Am Coil Cardiol* 2002;39:923-34.

22. Applebaum RM, Kasliwal R, Tunick PA, et al. Sequential external counterpulsation increases cerebral and renal blood flow. *Am Heart J* 1997;133:611-5.

23. Werner D, Schneider M, Weise M, Nonnast-Daniel B, Daniel WG. Pneumatic external counterpulsation: a new noninvasive method to improve organ perfusion. *Am J Cardiol* 1999;84:950-2.

24. Offergeld C, Werner D, Schneider M, Daniel WG, Huttenbrink KB. Pneumatic external counterpulsation (PECP): a new treatment option in therapy refractory inner ear disorders? *Laryngorhinootologie* 2000; 1. 79:503-9.

25. Cai D, Wu R, Shao Y. Experimental study of the effect of external counterpulsation on blood circulation in the lower extremities. *Clin Invest Med* 2000;23:239-47.

26. Kern MJ, Aguirre FV, Tatineni S, et al. Enhanced coronary blood flow velocity during intra-aortic balloon counterpulsation in critically ill patients. *J Am Coil Cardiol* 1993;21:359-68.

27. Kern MJ, Aguirre F, Bach R, Donohue T, Siegel R, Segal J. Augmentation of coronary blood flow by intra-aortic balloon pumping in patients after coronary angioplasty. *Circulation* 1993;87:500-11.

28. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise; role of endothelial shear stress. *J Am Coil Cardiol* 1996;28:1652-60.

29. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995;75:519-60.

30. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2003; 23:168-75.

31. Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol* 1996;270:H1435-40.
32. Dakak N, Husain S, Mulcahy D, et al. Contribution of nitric oxide to reactive hyperemia: impact of endothelial dysfunction. *Hypertension* 1998;32:9-15.
33. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. A noninvasive measurement of reactive hyperemia that can be used to assess resistance artery endothelial function in humans. *Am J Cardiol* 2001;87:121-5.
34. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002;105:213-7.
35. Noon JP, Haynes WG, Webb DJ, Shore AC. Local inhibition of nitric oxide generation in man reduces blood flow in finger pulp but not in hand dorsum skin. *J Physiol* 1996;490:501-8.
36. Corson MA, James NL, Latta SE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* 1996;79:984-91.
37. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399:601-5.
38. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454-60.
39. Leon MB. DIRECT trial: late breaking trials. Presented at 12th Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, October 17-22, 2000, in Washington, DC.
40. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol* 2000;53:786-92.