

---

## Усиленная наружная контрпульсация повышает переносимость физических нагрузок, уменьшает ишемию миокарда, вызванную физической нагрузкой, и улучшает диастолическое наполнение левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца

Hisashi Urano, MD, Hisao Ikedo, MD, PhD, Takafumi Ueno, MD, PhD, Takahiro Matsumoto, MD, PhD, Toyooki Murohara, MD, PhD, Tsutomu Imaizumi, MD, PhD, FACC

*Kurume, Japan*

---

**Цели:** Мы изучили, уменьшает ли усиленная наружная контрпульсация (УНКП) ишемию миокарда, переносимость физических нагрузок и функцию сердца у пациентов ИБС.

**Предпосылки:** Усиленная наружная контрпульсация уменьшает стенокардию и улучшает переносимость физической нагрузки у пациентов с ИБС. Опубликованы результаты нескольких исследований о некоторых объективных данных уменьшения ишемии миокарда при применении метода УНКП, но они нуждаются в дальнейшем подтверждении. Менее детально изучены гемодинамические эффекты УНКП.

**Методы:** Усиленная наружная контрпульсация проводилась в общей сложности в течение 35 часов у пациентов со стабильной ИБС ( $n = 12$ ). У больных наблюдалась ишемия миокарда, вызываемая физической нагрузкой, несмотря на традиционные медикаментозные или хирургические методы лечения. У всех пациентов было стенотическое поражение основных коронарных артерий.

**Результаты:** Усиленная наружная контрпульсация улучшила все показатели нагрузочных проб ( $p < 0.05$ ): длительность физической нагрузки, время до развития снижения ST-сегмента на 1 мм, двойное произведение на максимуме нагрузки и двойное произведение во время депрессии ST-сегмента. Более того, после лечения уменьшилось количество обратимых дефектов перфузии по данным нагрузочной сцинтиграфии миокарда ( $p < 0.01$ ). УНКП не изменяла систолическую функцию, но улучшила диастолическое наполнение, конечно-диастолическое давление левого желудочка ( $p < 0.05$ ), определенное зондированием сердца, и объемы максимального наполнения левого желудочка в конце диастолы ( $p < 0.01$ ) и время максимальной скорости наполнения ( $p < 0.05$ ) во радионуклидной сцинтиграфии. Данные улучшения гемодинамики были связаны с понижением уровней мозговых натрийуретических пептидов в плазме после курса УНКП ( $p < 0.05$ ).

**Выводы:** Таким образом, терапия УНКП улучшает переносимость физической нагрузки и снижает ишемию миокарда по данным сцинтиграфии миокарда с талием, а также улучшает диастолическое наполнение левого желудочка у пациентов со стабильной ИБС.

---

Традиционное лечение пациентов с симптоматичной ИБС включает в себя лекарственные препараты, коронарную ангиопластику и аортокоронарное шунтирование. Эти традиционные методы сделали возможным успешное лечение таких пациентов (1-5). Однако многие пациенты все еще не совсем адекватно реагируют на такое лечение, некоторым пациентам невозможно выполнить коронарную ангиопластику или аортокоронарное шунтирование по разным причинам.

Усиленная наружная контрпульсация может быть альтернативным немедикаментозным методом лечения для пациентов с симптоматичной ИБС. УНКП включает в себя последовательное ком-

прессию и декомпрессию манжет, наложенных на нижние конечности. Манжеты последовательно надуваются от икр до бедер и ягодиц в период диастолы и быстро сдуваются в начале систолы. Такие последовательные действия теоретически могут повысить диастолическое давление в аорте и улучшить работу сердца, а также уменьшить постнагрузку на сердце (6,7). В последнее время было выявлено, что терапия УНКП эффективна для уменьшения стенокардии и для повышения переносимости физической нагрузки у пациентов с хронической стенокардией (8-10). Более того, благотворное влияние УНКП имеет продолжительный характер (11,12).

Ранее опубликовано о некоторых объективных данных уменьшения ишемии миокарда после сеансов УНКП (8-10), но это требует подтверждения. Кроме того нет данных о исследованиях гемодинамики. Поэтому, настоящее исследование имело своей целью выявить объективные доказательства уменьшения ишемии миокарда с помощью сцинтиграфии миокарда с таллием, и получить подробные данные о состоянии гемодинамики и гуморального ответа. Мы обнаружили, что УНКП уменьшает ишемию миокарда и повышает диастолическое наполнение у пациентов с ИБС.

## Методы

**Обследование пациентов.** В настоящее исследование включали пациентов со стабильной ИБС и документированной ишемией миокарда. В соответствии с Многоцентровым исследованием усиленной наружной контрпульсации (MUST – EECР - Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation) (10) пациенты с застойной сердечной недостаточностью, патологией клапанного аппарата, инфарктом миокарда, в последние три месяца, нестабильной стенокардией, стенозом ствола левой коронарной артерии более 50% (left main stenosis greater than 50%), артериальной гипертонией >180/100 mm Hg, люди, пациенты с имплантированным кардиостимулятором, пациенты с фибрилляцией предсердий или с экстрасистолией, которая могла бы интерферировать с триггером УНКП, окклюзирующими заболеваниями периферических сосудов, с глубоким венозным тромбозом, флебитом и геморрагическим диатезом были исключены из исследования. Некоторые пациенты не дали согласия на исследование. В результате, 12 пациентов были включены в исследование. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Возраст пациентов был от 51 до 78 лет. Восемь пациентов имели выраженную стенокардию, и 4 имели безболевою ишемию миокарда. У них было стенотическое поражение коронарных артерий более 75%, по меньшей мере, одной коронарной артерии, по данным коронарной ангиографии. Семь пациентов переносили коронарную ангиопластику, а двое аортокоронарное шунтирование, но у этих пациентов все равно присутствовал остаточный стеноз. Стандартное лечение не менялось за время прохождения сеансов УНКП, которое включало длительнодействующие нитраты, блокаторы кальциевых каналов, вещества, имеющие бета – адренблокирующие свойства, ингибиторы ангиотензин - конвертирующего фермента и аспирин. Ни один из пациентов не получал варфарин. Этический комитет Медицинского Университета Куруме одобрил эти исследования, было получено и согласие со стороны всех пациентов.

**Протокол исследования.** Это исследование состояло из двух фаз. Первая фаза исследования была контрольным периодом, состоящим из  $38 \pm 9$  дней. В течение контрольного периода пациенты вели малоподвижный образ жизни или вели спокойную деятельность в больнице и не подвергались лечению методом УНКП. В базисный период проверялись истории болезни, проводилось физикальное обследования, а также выполнялись нагрузочные тесты. Эти основные стресс тесты выполняли в соответствии с протоколом Брюса с постоянным мониторингом симптомов, электрокардиограммой и измерением частоты сердечных сокращений. Систолическое АД измеряли каждую минуту в покое, во время нагрузки, и в течение первых 5 минут восстановительного периода. Измерения проводили посредством цифровой пальпации плечевой артерии с использованием ртутного сфигмоманометр. Тест с физической нагрузкой прерывался при ишемическом снижении ST сегмента >2 mm, при значительной аритмии, при умеренных болях в груди, при значительной гипотензии, усталости от упражнений, при одышке или при достижении максимальной расчетной частоты сердечных сокращений. Затем были определены продолжительность пробы, время до развития депрессии ST сегмента на 1 mm, двойное произведение на пике нагрузки и во время депрессии ST сегмента на 1 mm. Тесты на выносливость проводились наблюдателями, которые не владели информацией о личных данных пациентов.

Второй фазой исследования был период лечения УНКП, пациенты были госпитализированы. Во время второй фазы мы оценивали воздействие УНКП. Все пациенты подвергались 35 – часовым сеансам УНКП, лечение проводилось в течение часа один или два раза в сутки. Курс продолжался

36 ± 6 дней. До и после лечения выполнялись клинические исследования (включая стресс тесты) – нагрузочная сцинтиграфия миокарда с таллием- 201, зондирование сердца, и селективная коронарная ангиография. Коллатеральные сосуды классифицировались согласно классификации Rentrop: 0 = отсутствие наполнения коллатеральных сосудов, 1 = заполнение ветвей артерий, перфузируемых коллатеральными сосудами без визуализации эпикардального сегмента, 2 = частичное заполнение эпикардальной артерии коллатеральными сосудами, 3 = полное наполнение эпикардальной артерии коллатеральными сосудами. Воспроизводимость данной классификации была предварительно утверждена (13). Балл коллатералей подсчитывался суммированием баллов по классификации Rentrop каждого пациента. У пациентов брали периферическую венозную кровь для определения концентрации в плазме крови предсердных натрийуретических пептидов (ПНП) и мозговых натрийуретических пептидов (МНП) до и после лечения. Данная клиническая оценка проводилась наблюдателями, которые не владели информацией о личных данных пациентов.

**УНКП.** Система УНКП, использованная в данном исследовании, состояла из компрессора, пульта управления, процедурного стола и двух наборов из трех манжет. После того, как манжеты были наложены на ноги пациента, давление сжатого воздуха подавалось через манжеты на нижние конечности в последовательности, синхронизированной с сердечным циклом. Диастолическое давление постепенно увеличивалось при повышении внешнего давления. В настоящем исследовании давление в манжетах во время УНКП устанавливалось на 300 mm Hg. Изменение кровяного давления отслеживалось постоянным мониторингом кривой пальцевой плетизмографии. Для оценки гемодинамического воздействия УНКП рассчитывали отношение пиков диастолического к систолическому давлению. В данном исследовании среднее значение этого показателя составляло  $1.1 \pm 0.4$ , что отражало эффективную диастолическую аугментацию. Во время лечения УНКП ни у одного пациента не было серьезных осложнений. За время исследования не выполнялись никакие терапевтические вмешательства.

**Нагрузочная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с таллием.** Сцинтиграфия выполнялась при одинаковой нагрузке на сердце до и после лечения УНКП, для того чтобы сравнивать результаты теста. После вечернего голодания выполняли сцинтиграфию миокарда, посредством многоступенчатой симптомоограничивающей нагрузочной пробы на велотренажере с постоянным мониторингом симптомов, ЭКГ и частоты сердечного ритма. Систолическое артериальное давление измеряли каждую минуту в покое, во время нагрузки, и в течении первых пяти минут восстановительного периода. На максимальной нагрузке пациенты получали внутривенно 3 mCi таллия – 201, после чего упражнение продолжалось в течении еще 60 сек. для адекватной циркуляции изотопа.

Получение изображение начинали через 10 мин после завершения нагрузки и повторяли через 4 часа. Исследования выполнялись с использованием вращающейся гамма-камеры с широким углом обзора, которая была оборудована низко энергетическим со средним разрешением, высокой чувствительностью и параллельным дырочным коллиматором (RC-1500I, Hitachi, Tokyo), центрированным на 70-KeV фотопик с 10% -м окном. Камера вращалась на 180° по эллиптической орбите вокруг передней части грудной клетки от 45° правой передней наклонной позиции до 45° левой задней наклонной позиции. Были получены 32 изображения 64x64 за 30 сек. Для воссоздания изображения талевые изображения обрабатывались на системе анализа изображения (RW 3000, Hitachi Tokyo). Затем, воссоздание выполнялось с применением фильтра Butterworth с частотой запирания 0.25 циклов/пиксель по 8. Не применялось никакой коррекции затухания или рассеивания.

Первоначальные и последующие томографические изображения интерпретировались двумя опытными наблюдателями, не имевшими представления о целях настоящего исследования. Для каждого исследования наблюдатели оценивали 2 среза по короткой оси (базальный и средний) и один срез по длинной оси левого желудочка. Срезы по короткой делили на шесть сегментов каждый. В вертикальном срезе по длинной оси выбирался один апикальный сегмент. Затем оценивались все 13 сегментов каждого пациента. Степень поглощения радиоактивного препарата для каждого из 13 сегментов оценивали полуколичественно по пятибалльной шкале по ранее описанному нами методу (14). Регионарное поглощение таллия классифицировалось от 0 до 4 с делением в 1 балл, где 4 означало нормальную активность, а 0 - отсутствие активности. Дефекты перфузии определялись как стабильные или обратимые. Среднее количество баллов вычислено для каждого сегмента.

**Радионуклидная вентрикулография.** Радионуклидная ангиография проводилась в положении лежа, используя эритроциты, меченные *in vivo* от 15 до 20 mCi техницием<sup>99m</sup>, как описывалось выше (15-17). Формирование изображения было произведено с использованием обычной камеры с высокочувствительным, параллельно-дырочным коллиматором, ориентированным в измененной передней левой позиции, чтобы изолировать левый желудочек. Компьютерная стробирующая электрокардиограмма, с помощью системы получения данных в форме списка, построила последовательность изображений сердца в средний растянутый сердечный цикл. Высокоскоростное разделение левожелудочковых кривых время-активность было получено из последовательности изображений сердца после фоновой коррекции. Экстрасистолические и постэкстрасистолические циклы были исключены, и диастолические области кривой (время-активность) были построены комбинированием опережающего стробирования и обратного стробирования из R волны. Эта кривая время-активность представляет собой измерение сравнительного изменения во времени объема левого желудочка.

Фракция левого желудочка была определена с помощью компьютерного анализа кривой время-активность (time-activity) (15-18). Пик скорости выброса (ПВ) левого желудочка и пик интенсивности заполнения (ПИЗ) были подсчитаны с помощью полинома третьего порядка, примененному к значениям на кривых время-активность систолического выброса и быстрого диастолического наполнения с использованием метода наименьших квадратов. Пики интенсивности выброса и пики интенсивности заполнения за секунду были подсчитаны для левого желудочка, нормализованы для всех постдиастолических периодов и выражены как общий постдиастолический объем за секунду (постдиастолический объем/сек). Время ПВ было измерено в конце диастолы (максимальный объем на кривой время-активность). Время ПИЗ было измерено в конце систолы (минимальный объем на кривой время-активность).

**Определение уровней мозгового натрийуретического пептида (МНП) и предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в плазме крови.** Чтобы изучить уровень МНП и ПНП в плазме до и после лечения УНКП кровь брали из локтевой вены у всех пациентов и собирали в охлажденные пробирки с покрытием из кремнийорганических соединений содержащих EDTA (1 мг/мл) и аprotинин (1,000 KIU/мл). Кровь была немедленно помещена в лед и центрифугирована при 4°C. Плазма была заморожена и хранилась при -70°C до анализа. Уровень ПНП в плазме был измерен с помощью высокочувствительного иммунорадиометрического анализа (Shionoria ANP kit, Osaka, Japan), методика опубликована ранее (19). Эта система анализа использовала два моноклональных антитела против А-человеческого ПНП, один распознает карбокситерминальную последовательность, а другой кольчатую структуру ПНП, и измеряет а-человеческий ПНП, помещая его между двумя антителами без экстракции плазмы. Минимальное обнаруживаемое количество А человеческого ПНП было 5 пг/мл (pg/mL). Колебания коэффициентов *interassay* и *intraassay* были 5.5% и 7.1% соответственно. Кросс-реактивность с человеческим МНП была меньше, чем 0.001% на молярном базисе. Уровни МНП в плазме были также измерены с помощью высокочувствительного иммунорадиометрического анализа (Shionoria BNP kit, Osaka, Japan), методика опубликована ранее (19). Эта система анализа использовала два моноклональных антитела против а-человеческого МНП, один распознает карбокситерминальную последовательность, а другой кольчатую структуру МНП, и измеряет а-человеческую МНП, помещая ее между двумя антителами без экстракции плазмы. Минимальное обнаруживаемое количество а-человеческого ПНП было 2 пг/мл (pg/mL). Колебания коэффициентов *interassay* и *intraassay* были 5.3% и 5.9% соответственно. Кросс-реактивность с человеческой МНП была меньше, чем 0.001% на молярном базисе.

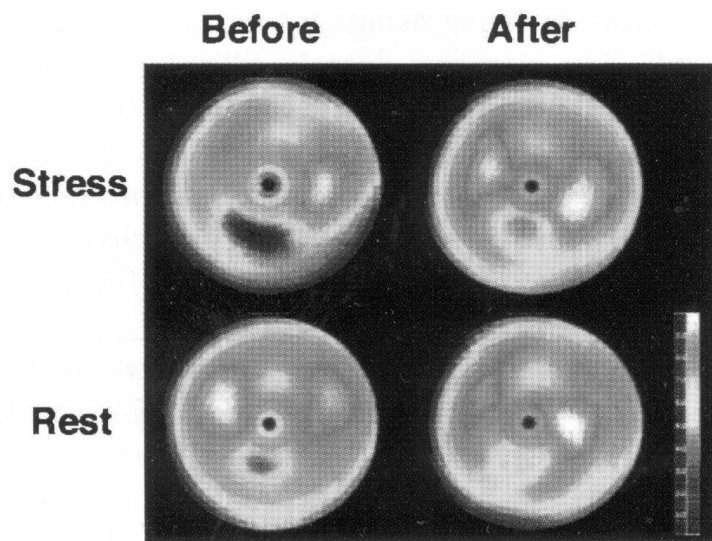
**Статистический анализ.** Значения представлены как средние ± стандартное отклонение или процентное отношение. Статистическое сравнение групп проводилось с помощью парного t-теста Стьюдента. Множественные сравнения были проанализированы повторными измерениями колебаний с последующим *post hoc* Scheffe F тестом. Взаимосвязь между двумя параметрами были проанализированы с помощью регрессионного линейного анализа. Различия рассматривались как статистически значимые при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Нагрузочные стресс тесты до и после лечения УНКП.** В таблице 2 отражены результаты нагрузочных тестов в базисный период, до и после УНКП. Исходные показатели нагрузочных тестов и результаты тестов до начала терапии не различались по продолжительности физической нагрузки, ее

переносимости, времени до развития депрессии ST-сегмента на 1 мм, по двойному произведению на максимальной нагрузке и в момент депрессии ST-сегмента на 1 мм. Однако, эти параметры значительно улучшились после лечения по сравнению с исходными значениями ( $p<0.05$ ) и данными тестов, выполненных до начала терапии ( $p<0.05$ ).

**Дефекты перфузии миокарда до и после УНКП.** До УНКП нормальная и патологическая перфузия миокарда обнаружена в 78 (50%) и 78 (50%) сегментах, из 156 исследованных сегментов соответственно (Таблица 3). Стабильные и преходящие дефекты перфузии наблюдались в 24 (15%) и в 54 (35%) сегментах соответственно. После УНКП выявлено преобладание сегментов с нормальной перфузией миокарда (67%) ( $p<0.01$ ), количество преходящих дефектов перфузии существенно снизилось до (21%) ( $p<0.01$ ). Распространенность стабильных дефектов перфузии дефектов значительно не изменилась. На рис. 1 показан образец полярных карт левого желудочка одного из пациентов, до и после УНКП.



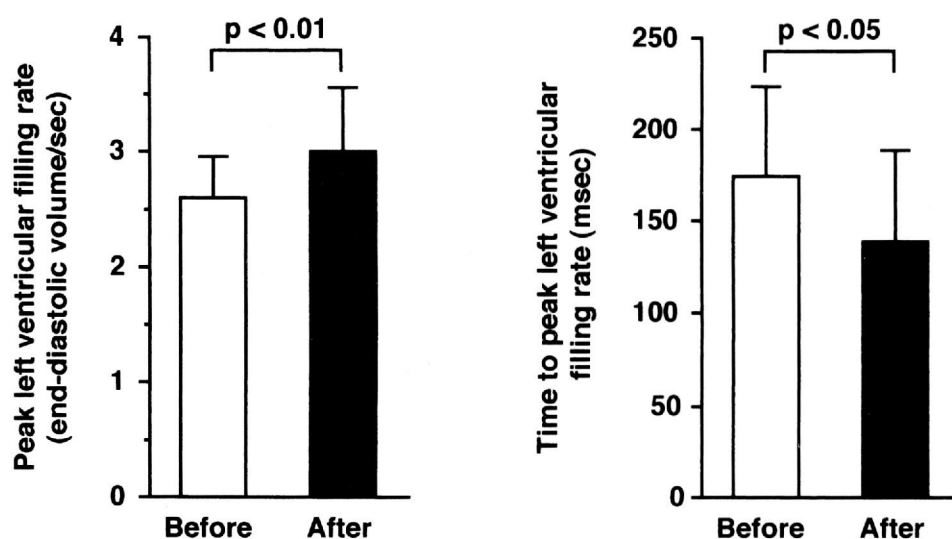
**Гемодинамика и коллатеральные сосуды до и после УНКП.** В табл. 4 представлены гемодинамические параметры до и после УНКП. Конечно-диастолическое давление левого желудочка (КДД ЛЖ) значительно понизилось после лечения ( $p<0.05$ ). Однако, другие параметры гемодинамики: частота сердечного ритма, среднее давление заклинивания легочной артерии, среднее давление в легочной артерии, среднее давление в правом предсердии, среднее давление в аорте, сердечный индекс, фракция выброса левого желудочка, индексы конечно-систолического и конечно-диастолического объемов, а также показатели легочного и системного сосудистого сопротивления не изменялись. Более того, балл Rantor как ангиографический показатель коллатерального кровообращения не изменялся после лечения.

**Радионуклидная вентрикулография.** Частота сердечного ритма ( $64\pm 8$  против  $60\pm 6$  ударов/мин,  $p=NS$ ) и фракция выброса левого желудочка ( $66\pm 11$  против  $64\pm 12\%$ ,  $p=NS$ ) не изменились после УНКП. В показателях систолического выброса, таких как ПИВ ( $3.0\pm 0.5$  против  $3.0\pm 0.4$  конечно-диастолического объема/сек,  $p=NS$ ) или времени до ПИВ (от  $172\pm 38$  против  $174\pm 34$  миллисекунд,  $p=NS$ ) не произошло изменений после лечения. Однако, параметры диастолического наполнения (рис.2) ПИЗ – значительно увеличились, а время до ПИЗ значительно уменьшилось после лечения.

**Гуморальные факторы до и после УНКП.** В табл. 5 представлены уровни МНП и ПНП в плазме крови до и после УНКП. Уровень ПНП в плазме крови не изменился, а уровень МНП значительно снизился ( $p<0.05$ ). Уровень МНП в плазме положительно коррелировал КДД ЛЖ ( $r=0.44$ ,  $p<0.05$ ) и выявлена отрицательная взаимосвязь с ПИЗ ( $r=-0.47$ ,  $p<0.02$ ). Вместе с тем не выявлено других зависимостей между МНП и гемодинамическими параметрами.

**Побочные эффекты.** УНКП хорошо переносилась. В то же время, у некоторых пациентов наблюдали небольшие кожные высыпания (контактный дерматит), это было купировано с

помощью стероидного крема. Ни каких других побочных явлений не возникало, и все пациенты закончили исследование.



Мозговой натрийуретический пептид	МНП
Предсердный натрийуретический пептид	ПНП
Пик интенсивности выброса	ПИБ
Пик интенсивности заполнения	ПИЗ
Левожелудочковое постдиастолическое давление	ЛЖПДД
Коронарная артериальная недостаточность	КАН
Усиленная наружная контрпульсация	УНКП

## Дискуссия

В этом исследовании мы показали, что УНКП повышает толерантность к физическим нагрузкам.

## Список литературы

1. Paris AF, Folland ED, Hartigan P, for the Veterans Affairs ACME Investigators. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *N Engl J Med* 1992;326:10-6.
2. Bourassa MG, Pepine CJ, Forman SA, et al., for the ACIP Investigators. Asymptomatic cardiac ischemia pilot (ACIP) study: effects of coronary angioplasty and coronary artery bypass graft surgery on recurrent angina and ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:606-14.
3. RITA-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second randomized intervention treatment of angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997;350:461-8.
4. Chaitman BR, Rosen AD, Williams DO, et al. Myocardial infarction and cardiac mortality in the bypass angioplasty revascularization investigation (BAR!) randomized trial. *Circulation* 1997;96:2162-70.
5. Thadani U. Treatment of stable angina. *Curr Opin Cardiol* 1999;14: 349-58.
6. Zheng ZS, Yu LQ, Cai SR, et al. New sequential external counter-pulsation for the treatment of acute myocardial infarction. *Artif Organs* 1984;8:470-7.
7. Soroff HS, Hui J, Giron F. Current status of external counterpulsation. *Crit Care Clin* 1986;2:277-95.
8. 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.
9. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, et al. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: cardiac or peripheral effect? *Cardiology* 1996;87:271-5.
10. 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 Coll Cardiol* 1999;33:1833-40.

11. Lawson WE, HuiJCK, Zheng ZS, et al. Three-year sustained benefit from enhanced external counterpulsation in chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;75:840-1.
12. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. Results of the multicenter enhanced external counterpulsation (MUST-EECP) outcomes study: quality of life benefits sustained twelve months after treatment (abstr). *J Am Coil Cardiol* 1999;33:339A.
13. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coil Cardiol* 1985;5:587-92.
14. Yoshida N, Ikeda H, Wada T, et al. Exercise-induced abnormal blood pressure responses are related to subendocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coil Cardiol* 1998;32:1938-42.
15. Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, et al. Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: assessment with radionuclide angiography. *Circulation* 1981;64:315-23.
16. Bonow RO, Kent KM, Rosing DR, Lipson LC, Bacharach SL, Green MV. Improved left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1982;66:1159-67.
17. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL, Green MV. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic rilling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation* 1985;72:853-64.
18. Rocco TP, Dilsizian V, Fischman AJ, Strauss HW. Evaluation of ventricular function in patients with coronary artery disease. *J Nucl Med* 1989;30:1149-65.
19. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of fB-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
20. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-12.
21. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:82-91.
22. Schwid HA, Buffington CW, Strum DP. Computer simulation of the hemodynamic determinants of myocardial oxygen supply and demand. *J Cardiothorac Anesth* 1990;4:5-18.
23. Brutsaert DL, Housmans PR, Goethals MA. Dual control of relaxation: its role in the ventricular function in the mammalian heart. *Circ Res* 1980;47:637-52.
24. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation* 1984;69:190—6.
25. Flynn MS, Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, Bach RG, Caracciolo EA. Alterations of coronary collateral blood flow velocity during intraaortic balloon pumping. *Am J Cardiol* 1993;71:1451-5.
26. Lawson WE, HuiJC, 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.