

Влияние усиленной наружной контрпульсации на рефрактерную стенокардию больных с эректильной дисфункцией

W. E. Lawson, J. C. K. Hui, E. D. Kennard, O. Soran, P. A. McCullough, S. F. Kelsey

Краткий обзор

Пациенты с рефрактерной стенокардией часто страдают эректильной дисфункцией. Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) ослабляет симптомы стенокардии, и усиливает освобождение оксида азота. Настоящее исследование оценило влияние УНКП на сексуальную функцию мужчин, страдающих тяжелой стенокардией. Международный индекс эректильной функции (ИЭФ) был использован для оценки эректильной функции пациентов, страдающих тяжелой стенокардией, которые занесены в Международный реестр УНКП пациентов. Статус их симптомов, применяемые препараты, неблагоприятные клинические события и качество жизни были зарегистрированы до и после завершения курса УНКП. Когорта из 120 человек (средний возраст составлял $65,0 \pm 9,7$) была включена. Мужчины страдали тяжелой коронарной болезнью сердца, у 69% перенесли инфаркт миокарда, 90% перенесли операцию АКШ или стентирование коронарной артерии, у 49% было трехсосудистое поражение коронарного русла, 86% не подходили для процедур реваскуляризации, у 71% была гипертония, у 83% была дислипидемия, 42% страдали сахарным диабетом, 75% из них курили и 68% из них принимали нитраты. Функциональный статус был низкий, показатель индекса активности Дьюка составил $16,6 \pm 14,8$. После 35-часового курса УНКП, статус ангинальный улучшился на 89%, а функциональный статус на 63%. Сравнение показателей ИЭФ до и после УНКП терапии выявило значимое улучшение эректильной функции с $10,0 \pm 1,0$ до $11,8 \pm 1,0$ ($p=0,003$), удовлетворение от полового сношения ($4,2 \pm 0,5$ до $5,0 \pm 0,5$, $p=0,009$) и общее удовлетворение ($4,7 \pm 0,3$ до $5,3 \pm 0,3$, $p=0,001$). Однако, значимых изменений в оргазменной функции ($4,2 \pm 0,4$ до $4,6 \pm 0,4$, $p=0,19$) или либидо ($5,3 \pm 0,2$ до $5,5 \pm 0,2$) не наблюдалось. Полученные данные говорят о том, что УНКП терапия ассоциируется с улучшением эректильной функции у мужчин с рефрактерной стенокардией.

Что известно?

Пациенты с рефрактерной стенокардией часто страдают эректильной дисфункцией (ЭД). Существуют серьезные литературные подтверждения того, что ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как Виагра и Сиалис улучшают эректильную функцию. Однако пациенты с коронарной болезнью сердца серьезно рискуют, принимая ингибиторы фосфодиэстеразы вместе с нитратами для лечения стенокардии.

Что нового?

Настоящее сообщение свидетельствует о том, что наружная механическая (УНКП) терапия может быть эффективным средством лечения эректильной функции у пациентов страдающих ишемической болезнью сердца в виде рефрактерной стенокардией и серьезными сопутствующими заболеваниями (т.е. атеросклероз периферических сосудов и сахарный диабет). Улучшение также помогает работающему механизму действия УНКП;

локальная механическая терапия может иметь системные эффекты, опосредованные повышением оксида азота и улучшением эндотелиальной функции.

Введение

Усиленная наружная контрпульсация

(УНКП) является неинвазивным методом лечения пациентов с рефрактерной стенокардией, которым противопоказана реваскуляризация. Система состоит из комплекта манжет, обертываемых вокруг икр, нижней и верхней части бедер пациента. Пневматические манжеты синхронно надуваются во время начала диастолы; они обеспечивают диастолическую аугментацию, увеличивают венозный возврат, минутный сердечный выброс и коронарный кровоток. Выпускание воздуха из манжет происходит в конце диастолы, таким образом, левый желудочек разгружается и в дальнейшем увеличивается минутный сердечный выброс. Курсы УНКП можно пройти в США, Европе и Азии. Администрация по контролю за продуктами питания и лекарствами рекомендует использовать приборы УНКП при нестабильной и стабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда (ИМ), застойной сердечной недостаточности и кардиогенном шоке. Центры координации программ "Медикэр" и "Медикэйд" одобрили использование УНКП терапии для пациентов, у которых была обнаружена стенокардия III или IV ФК по классификации Канадского общества специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Усиленная наружная контрпульсация имеет острые гемодинамические эффекты на систематическое кровообращение, и включает в себя увеличение абдоминального аортального кровотока на 88% и увеличение кровотока во внутренней подвздошной артерии на 144% (1). УНКП терапия также ассоциируется с прогрессивным увеличением уровня оксида азота, сохраняемым после непосредственного курса терапии (2), что в свою очередь, ассоциируется со снижением системного сопротивления (3) и нормализацией функции эндотелия, согласно данным пробы с реактивной гиперемии (4, 5). Увеличивая продукцию оксида азота, УНКП потенциально усиливает артериальную вазодилатацию пенильных артерий и может усиливать эрекцию. Потенциальные кардиологические механизмы, способствующие благоприятному воздействию УНКП терапии, включают в себя: облегчение стенокардии при физическом напряжении, улучшение сердечного выброса и резерва, уменьшение ишемии миокарда. Улучшение состояния физического здоровья, после УНКП уменьшение класса стенокардии и улучшение толерантности к физическим нагрузкам (ТФН), кроме того, положительное влияние на психологический статус больных из которых у 1/3 улучшилась сексуальная активность показано в небольшом исследовании (7).

Небольшое исследование, в котором приняли участие 13 пациентов с первичным диагнозом эректильная дисфункция (ЭД), прошедшие курс УНКП, продемонстрировало выраженное улучшение в признаках и симптомах ЭД после курса терапии. После прохождения 20 часового курса УНКП терапии, пиковый систолический кровоток пенильной артерии увеличился на 88%, и улучшилась эректильная функция (1,5-2,3 по шкале 0-3). У 84% пациентов после завершения курса терапии наблюдалось улучшение ЭД, у 40% из них она полностью исчезла (6).

Однако, пока нельзя быть уверенным в том, что такие же положительные результаты проявятся у больных с рефрактерной стенокардией, особенно при условии высокой частоты сахарного диабета, хронической необходимости в приеме лекарств, как, например, бета-блокаторов, гипотензивных средств и мочегонных средств, влияющих на ЭД. Для

исследования влияния УНКП на сексуальную функцию мужчин с диагнозом: рефрактерная стенокардия, было проведено исследование под кодовым названием «Здоровье мужчины». В нем приняли участие пациенты Международного реестра пациентов УНКП № 2.

Методы

МРП УНКП координируется магистратурой общественного здоровья при Университете Питсбурга. В него входят пациенты, прошедшие курс УНКП из 73 центров-участников, обычно с диагнозом тяжелой рефрактерной стенокардии. Все центры имеют одобрения Организационного наблюдательного совета, а пациенты давали свое письменное согласие. Данные до лечения УНКП включали в себя информацию о демографических показателях пациентов, медицинском и кардиологическом анамнезе, статусе стенокардии, качестве жизни, медикаментозном лечении и показателях реестра статуса активности Дьюка (DASI). Все пациенты мужского пола, включенные в МРП УНКП из 16 учреждений-участников, были опрошены, хотели ли бы они участвовать в данном исследовании. Анкета международного индекса эректильной функции (ИЭФ), состоящая из 15 вопросов (8) была использована для оценки ЭД до и после завершения курса УНКП. Повторный ИЭФ был составлен в течение месяца после завершения курса УНКП терапии. ИЭФ определяет пять позиций (эректильную функцию, оргазменную функцию, сексуальное влечение, удовлетворение от полового контакта и всеобщее удовлетворение), ассоциируемое с мужской сексуальной функцией. Наивысшая оценка по каждой позиции означает наилучшее функционирование. Анонимно заполненные ИЭФ формы были непосредственно представлены в Университет Питсбурга. Заполненные формы никогда не представлялись клиническим центрам, и соотносились с клиническими данными посредством уникального кода. Курс лечения УНКП обычно составлял 1 час в день, 5 дней в неделю, общее количество часов составляло 35. Пациенты включались в исследование, если они прошли один или более часов курса УНКП терапии. Курс лечения можно было изменить по желанию пациента, в зависимости от клинического курса или реакции на терапию.

После лечения у всех пациентов, вошедших в реестр, была повторно проведена оценка статуса симптомов, использования медицинских препаратов, неблагоприятных клинических реакций, дополнительного вмешательства и качество жизни.

Основным неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами (МАСЕ) во время лечения были: всевозможные сопутствующие заболевания, нефатальный ИМ и реваскуляризация ангиопластикой или операцией АКШ. Данные исследования «Здоровье мужчины» были проанализированы для каждой позиции ИЭФ до и после терапии. Было проведено сравнение клинических основополагающих характеристик мужчин-участников исследования и мужчин, которые не принимали участие в исследовании.

Статистический анализ

Дискретные переменные были проанализированы посредством критерия хи-квадрата, а постоянные переменные - посредством парных или непарных проверок по t-критерию, как полагается. Значимость была определена при уровне $p < 0.05$.

Результаты

Сто двадцать мужчин заполнили ПЕФ формы до и после курса УНКП терапии. Группа сравнения, в которую вошли 644 мужчины из МРП УНКП № 2, но не принимавшие участие в исследовании «Здоровье мужчины», была использована в качестве сравнения для оценки статуса стенокардии. Основополагающая демография показала, что подгруппа исследования «Здоровье мужчины» имела очень много схожих характеристик с общей группой мужчин, которые не принимали участие в исследовании.

Исходные характеристики

Средний возраст группы пациентов-участников исследования «Здоровье мужчины» был $65,0 \pm 9,7$ лет, средняя продолжительность заболевания коронарной артерии составляла $10,7 \pm 8,9$. Медицинская история была сравнена с медицинской историей всех мужчин МРП УНКП № 2, 69% из которых до этого перенесли инфаркт миокарда, 90% из которых до этого перенесли реваскуляризацию, 70% до этого перенесли чрескожную коронарную интервенцию, и 67% из которых перенесли коронарное артериальное шунтирование. Трехсосудистое поражение коронарных артерий было выявлено у 49% пациентов, у 23% пациентов было выявлено 2-сосудистое и у 22% 1-сосудистое поражение; только 14% были выбраны кандидатами на дальнейшую реваскуляризацию. Фракция выброса левого желудочка (LVEF) составила $49 \pm 12\%$; и у 13% пациентов наблюдалась LVEF $< 35\%$. Распространенность факторов риска была чрезвычайно высока, и включала: у 71% семейный анамнез, 68% повышение артериального давления, у 83% гиперлипидемия, у 42% сахарный диабет, у 75% курение (7% курят в настоящее время). Тяжелая стенокардия III и IV ФК по CCS была обнаружена у 93% пациентов в среднем с частотой приступов стенокардии $9,2 \pm 15,1$ раз в неделю и средним употреблением нитроглицерина $8,0 \pm 13,3$ раз в неделю. Лечение включало: 79% принимали бета-блокаторы, 40% - мочегонные средства, 58% - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АСЕИ) или блокаторы ангиотензин II-рецептора (ARB), 38% - блокаторы кальциевых каналов, 68% - нитраты, 84% - липидопонижающие препараты и 76% - антитромбоцитарный препараты. По сравнению с мужчинами, которые не принимали участие в исследовании, группа участников исследования «Здоровье мужчины», имела больший процент пациентов с анамнезом транзиторных ишемических атак, но со значительно меньшим количеством пациентов с артериальной гипертензией, многососудистым поражением и ишемической кардиомиопатией (см. таблицу 1). В группе исследования «Здоровье мужчины», 81% имели умеренное или тяжелое ограничение активности по причине кардиологических ограничений и 39,3% до этого консультировались у врача по поводу сексуальных проблем. Большинство пациентов группы исследования «Здоровье мужчины» (58,6%) никогда или практически никогда не имели спонтанной эрекции ночью или во время пробуждения. 38,4% из них применяли медицинские препараты для улучшения сексуальной потенции. (Мьюз (muse) – 5% Альпростандил (alprostadil): Вивус, Маунтин Вью, Калифорния, США); Афродин (aphrodyne) – 2% (Силденафил (Sildenafil): Пфайзер, Нью-Йорк НЙ, США); Виагра – 30% (Ёгимбин (Yohimbine): Стар Фармасьютикалс, Фт Лаудердале, Флорида, США) и другие – 3%). Нитраты длительного действия использовали 68% пациентов, а Виагру 30%; 16% принимали и нитраты, и Виагру, а 15% принимали нитро спрей или сублингвальный нитроглицерин и Виагру.

Курс лечения УНКП

Группа пациентов исследования «Мужское здоровье» прошла 35,4 часовой курс лечения

УНКП, и 91,7% завершили курс, как было предписано. Это было значительно большее количество часов терапии и более высокий процент завершений, чем у мужчин, не включенных в МРП УНКП № 2, что ассоциировалось с низким процентом МАСЕ (0,8% против 5,8%; $p < 0,05$). Единственным основным неблагоприятным кардиоваскулярным событием, произошедшим во время терапии, был один случай инфаркта миокарда (0,8%). Ни один пациент из группы исследования «Мужское здоровье» не проходил процедуру реваскуляризации (РСИ или САВГ) во время курса УНКП терапии.

Класс стенокардии CCS и DASI

Статус стенокардии по классификации CCS улучшился у 89% пациентов в группе исследования «Мужское здоровье»; это больше чем 78% улучшение, зарегистрированное среди мужчин, не включенных в МРП УНКП 2 ($p < 0,01$). После курса УНКП только у 9% сохранялась стенокардия III - или IV ФК CCS

Таблица 1. Сравнение мужчин участвующих и не участвующих в исследовании «Здоровье мужчины»

	Здоровье мужчины (n=120)	МРП УНКП 2 (n=664)	значение
возраст	65,0±9,7	65,9±10,5	ns
количество лет с диагнозом ИБС	10,7±8,9	11,6±9,1	ns
Анамнез ИМ	68,9%	70,5%	ns
ФВ ЛЖ,%	48,6±11,8	46,8±14,4	ns
ИКМП	23,7%	38,3%	<0,01
Многососудистое поражение	71,6%	80,6%	<0,05
предыдущая РСИ/АВГ	90,0%	91,0%	ns
Кандидаты на РСИ/САВГ	13,9%	14,9%	ns
Атеросклероз периферических артерий	19,8%	23,7%	ns
Семейный анамнез по ИБС	70,7%	79,2%	ns
Сахарный диабет	41,9%	41,4%	ns
Гипертония	68,1%	77,4%	<0,05
Гиперлипидемия	83,1%	89,5%	ns
Курение (до и в настоящем)	74,8%	74,7%	ns
ТИА	17,8%	10,0%	<0,05

Значения представлены как средние ± стандартное отклонение или проценты. ИБС – ишемическая болезнь сердца; САВГ – аортокоронарное шунтирование; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; IERP 2 – Международный реестр пациентов УНКП 2; ИМ – инфаркт миокарда; ns – незначительно; РСИ – чрескожная коронарная интервенция; PVD – болезнь периферических сосудов; ТИА - преходящее ишемическое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. Влияние УНКП на тяжесть стенокардии CCS и DASI индекс у 120 пациентов с эректильной дисфункцией

	До УНКП	После УНКП	значение p
отсутствие стенокардии	0	22,2%	<0,05
класс I CCS	0	27,4%	
класс II CCS	6,7%	41,0%	
класс III CCS	77,5%	7,7%	
класс IV CCS	15,8%	1,7%	
оценка DASI	16,6±14,8	21,7±14,5	<0,05

Значения выражены как средние ± стандартное отклонение или процентах; CCS – канадское общество сердечно сосудистых заболеваний; DASI - индекс активности Дьюка; УНКП – усиленная наружная контрпульсация.

В группе исследования «Здоровье мужчины» частота приступов стенокардии снизилась с $9,2 \pm 15,1$ до $2,2 \pm 4,3$ приступов в неделю после курса ($p < 0,001$), а использование нитроглицерина снизилось с $8,0 \pm 13,3$ до $3,6 \pm 3,2$ раз в неделю ($p < 0,01$). Полученные результаты были сопоставлены с данными всех мужчин, входящих в МРП УНКП 2, у которых наблюдалось уменьшение частоты приступов стенокардии с $10,5 \pm 14,7$ до $3,3 \pm 9,7$ раз в неделю, а потребность в нитроглицерине снизилась с $9,3 \pm 13,4$ до $5,9 \pm 11,5$ раз в неделю ($p < 0,01$). Показатель DASI улучшился на 63%, исходное значение 17 ± 15 улучшилось до 22 ± 15 после УНКП терапии. Эти результаты сопоставимы с данными всех лиц, внесенных в МРП УНКП 2, где у 62% мужчин наблюдалось улучшение показателя DASI с 14 ± 13 до 19 ± 14 после УНКП терапии (см. таблицу 2).

Международный индекс эректильной функции

Исходно средний балл ИЕФ был 28 (из 75 возможных) со значением 10,0 эректильной функции составляющей ЭД. Сравнение ИЕФ до и после УНКП терапии показало значимое улучшение по 3 показателям: эректильной функции, по удовлетворению от полового акта и общему удовлетворению. Оргазменная функция и сексуальное влечение не изменились значимо за курс УНКП терапии, что видно из таблицы 3.

На рисунке 1 показано изменение тяжести эректильной дисфункции в процессе лечения. Наблюдается увеличение числа пациентов с отсутствием симптомов ЭД за счет больных с тяжелой ЭД. Использование антиангинальных препаратов, влияющих на ЭД, значимо не изменялось за курс терапии, особенно это касается бета-блокаторов (80% до и 73% после курса УНКП), блокаторов кальциевых каналов (38% против 42%) и нитратов длительного действия (38% на обеих точка отсчета, $p = ns$). Количественное соотношение пациентов, у которых наблюдается спонтанная эрекция ночью или во время пробуждения, несильно изменилось после УНКП (до 41%, 47%- после, $p = ns$).

Таблица 3. Влияние УНКП на балл ИЕФ у 120 больных с эректильной дисфункцией

Позиция ИЕФ	До УНКП	После УНКП	значение p
Эректильная функция	10,0±10,9	11,8±11,6	0,0033
Оргазменная функция	4,2±4,3	4,6±4,3	0,19
Сексуальное влечение	5,3±2,4	5,5±2,3	0,20
Удовлетворение от полового акта	4,2±5,2	5,0±5,3	0,0092
Общее удовлетворение	4,7±2,9	5,2±2,9	0,0011

Общая оценка	28,2±24,5	31,7±24,5	0,010
--------------	-----------	-----------	-------

Наивысшая оценка означает наилучшее функционирование по каждой позиции. Значения выражены как средние ± стандартное отклонение. УНКП – усиленная наружная контрпульсация; IIEF – международный индекс эректильной функции.

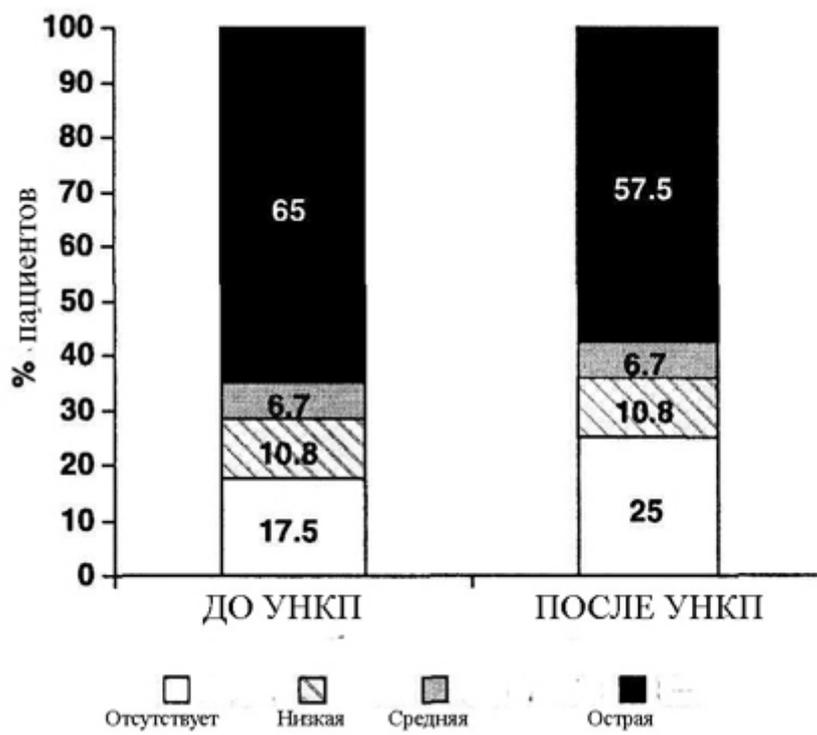


Рис. 1. Тяжесть эректильной дисфункции до и после курса усиленной наружной контрпульсации (УКНП).

Обсуждение

У эректильной дисфункции имеется большое количество причин, включая сосудистый статус, неврологическую функцию, психологические факторы и коморбидное состояние. У мужчин со структурным поражением сердца и рефрактерной стенокардией, особенно часто встречается ЭД, вследствие дисфункции миокарда, стенокардии напряжения, психологических факторов и сопутствующих заболеваний, включая высокую частоту периферического атеросклероза и DM. Они также вынуждены принимать нитраты, бета-блокаторы и препаратов, контролирующих артериальное давление, которые могут усугублять ЭД. Совет экспертов просмотрел результаты недавних многонациональных исследований, посвященных исследованию безопасности и данные о взаимодействии трех ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил, тадалафил и варденафил), с акцентом на безопасность данных средств у мужчин с ЭД и сопутствующими сердечнососудистым заболеваниями.

ЭД является ранним симптомом сосудистой патологии, из-за общих факторов риска и патофизиологии - эндотелиальной дисфункции. Основными сопутствующими заболеваниями являются сахарный диабет, гипертония, гиперлипидемия и патология сердца. Признание ЭД в качестве бессимптомного маркера поражения сосудов привело к

развитию концепции о том, что мужчины с ЭД и отсутствием кардиологических симптомов являются сердечниками (или сосудистыми больными) до тех пор, пока обратное не будет доказано.

Мужчинам с ЭД и другими сердечно-сосудистыми факторами риска (например, ожирение, сидячий образ жизни) рекомендуется изменить образ жизни (9). Вследствие этого, интересным открытием данного исследования был тот факт, что, несмотря на необходимость применения нитратов из-за тяжелой рефрактерной стенокардии, многие мужчины в данном исследовании были готовы рисковать применением Виагры, демонстрируя тот факт, что сексуальная функция занимает важное место в жизни людей, страдающих заболеваниями сердца.

Оказалось, что усиленная наружная контрпульсация влияет на многие факторы, определяющие ЭД. Доказано, что УНКП улучшает висцеральный и пенильный кровоток, выявлен дозо- и времязависимый эффект УНКП на образование NO и улучшение функции эндотелия, увеличивает ростовых факторов эндотелиального фактора роста (VEGF), фактор роста гепатоцитов) (10), улучшает перфузию миокарда в зонах ишемии (10, 11), уменьшает признаки и симптомы ишемии миокарда, улучшает качество жизни и психологического функционирования. Так как еще сложно отделить признаки улучшения общего здоровья и функционирования от других факторов после курса УНКП терапии, ПЕФ представляет улучшение по позициям эректильной функции, удовлетворения от полового акта и общего удовлетворения после УНКП, значимых изменений оргазменной функции или сексуального желания обнаружено не было. Упомянутые выше составляющие эректильной дисфункции больше относятся к нервно-сосудистому здоровью, в то время как последние позиции, скорее всего, относятся к либидо. Поскольку курс УНКП терапии увеличивала толерантность к физическим нагрузкам, улучшала коронарный статус и общее самочувствие, невозможно определить механизм лежащий в основе улучшения ЭД: обусловлено это улучшением эндотелиальной функции или улучшением физических и психологических факторов.

Результаты улучшения эректильной функции посредством курса УНКП у кардиологических больных с диагнозом рефрактерная стенокардия качественно схожи с результатами, описанными для пациентов с первичным диагнозом ЭД. Однако, как ожидалось, степень благоприятного воздействия оказалась меньше у пациентов с последней стадией ИБС. Возможно, что повышение толерантности к физическим нагрузкам после курса УНКП и общее здоровье связаны с изменением сексуальной функции и, что это образование является благоприятным маркером долгосрочного прогноза. Однако, долгосрочное наблюдение врача не проводилось и длительность улучшения ЭД неизвестна. Далее ограничение исследования включали отсутствие группы контроля и возможность эффекта плацебо.

Дальнейшее исследование по оценке и подтверждения потенциала УНКП для восстановления эректильной функции может включать: изучение ночного опухания полового члена и ригидности (NTPR), как оценивалось в исследовании Rigiscan-NTPR и дуплексное сканирование пенильных артерий, для определения пикового систолического кровотока и сопротивления. Долгосрочное наблюдение врача и взаимосвязь ЭД, с уровнем NO, кардиологическим, психологическим и физическим функционированием также заслуживает последующего изучения, это же касается и влияния различных доз УНКП и режимов интервалов лечения (первичный, поддержание и повторное лечение).

Заключение

Пациенты, принявшие участие в исследовании «Здоровье мужчины», были сопоставлены с мужской популяцией МРП УКНП 2, изучено влияние УКНП на пациентов с рефрактерной стенокардией. Изученная популяция имела большое количество факторов, связанных с ЭД, а именно: преклонный возраст, прогрессирующее сердечно-сосудистое заболевание, распространенность сахарного диабета и гипертонии, необходимость применения лекарств, влияющих на сексуальную функцию, умеренное или тяжелое ухудшение физического состояния и пониженная психосоциальная функция. Отмечена высокая распространенность ЭД у этих пациентов с улучшением ее составляющих: эректильной функции, удовлетворения от полового акта и общего удовлетворения после прохождения курса УКНП терапии. Результаты показывают, что УКНП остается эффективной для пациентов конечных стадий ИБС, улучшает функцию сосудов ЭД.

Благодарность

Грантовая поддержка: МРП УКНП спонсируется компанией Vasomedical Inc., Вестбери, НЙ.

Список литературы:

1. Werner D. Pneumatic external counterpulsation: a new noninvasive method to improve organ perfusion. *Am J Cardiol* 1999; 84: 950–2.
2. Qian X-X, Wu W-K, Zheng Z-S et al. Effect of enhanced external counterpulsation on nitric oxide production in coronary disease. *J Heart Dis* 1999; 1: 193 (A769).
3. Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS et al. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: cardiac or peripheral effect? *Cardiology* 1996; 87: 1–5.
4. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *JACC* 2003; 41: 1761–8.
5. Bonetti PO, Gadasalli SN, Lerman A, Barsness GW. Successful treatment of symptomatic coronary endothelial dysfunction with enhanced external counterpulsation. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:
6. Froschermaier SE, Werner D, Leike S et al. Enhanced external counterpulsation as a new treatment modality for patients with erectile dysfunction. *Urol Int* 1998; 61: 168–71.
7. Fricchione GL, Jaghab K, Lawson W et al. Psychosocial effects of enhanced external counterpulsation in the angina patient. *Psychosomatics* 1995; 36: 494–7.
8. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile dysfunction (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822–30.
9. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. *J Sex Med* 2006; 3: 28–36.
10. Masuda D, Nohara R, Hirai T et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina; evaluation by (13)N ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J* 2001; 22: 1451–8.
11. 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.