

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИПИРИДАМОЛА В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Бузиашили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., Ханий И.Х., Бурдули Т.В., Шербакова О.С.

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н.Бакулева

Резюме

Существует большое количество пациентов с ишемической болезнью сердца, которым не показаны методы реваскуляризации миокарда. Добавление дипиридамола к традиционной антиангинальной терапии способствует улучшению клинической картины заболевания и уменьшению функционального класса стенокардии у больных ИБС. При использовании дипиридамола в течение 3 месяцев отмечается увеличение порога толерантности к физической нагрузке, увеличение времени выполнения нагрузки, уменьшение зон асинергии по данным стресс-ЭхоКГ на высоте нагрузки, что позволяет косвенно судить о возможности ангиогенеза в гипоперфузированных областях миокарда, находящихся в зоне стенозированной коронарной артерии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца (ИБС), ангиогенез, стресс-эхокардиография, дипиридамола

Аортокоронарное шунтирование и транслюминальная баллонная ангиопластика являются основными методами лечения ИБС. Однако, вследствие диффузного характера поражения, многим пациентам с атеросклеротическим поражением коронарных артерий не показаны такие виды вмешательств. Также имеется большое число пациентов, у которых повторные стенозы или окклюзии шунтов после первоначально успешной операции привели к возврату симптомов стенокардии или сердечной недостаточности, с отсутствием возможности повторной операции [1]. Таким образом, важное значение в лечении ИБС имеет стимулирование адаптационных механизмов, направленных на улучшение кровоснабжения сердца, основным из которых является ангиогенез или рост новых коллатеральных кровеносных сосудов, которые способны изменить естественное течение ИБС [17, 19].

Цель данного исследования — определение возможности фармакологической стимуляции ангиогенеза и оценка клинической эффективности применения дипиридамола у больных ИБС.

Материал и методы

Нами обследовано 20 пациентов мужского пола в возрасте от 46 до 72 лет (средний возраст — $58 \pm 1,5$ лет) с ИБС. Все пациенты были разделены на 2 группы по 10 человек: первую группу составили пациенты, которым в дополнение к обычной антиангинальной терапии (нитраты, бета-блокаторы, блокаторы Са-каналов, ингибиторы АПФ, статины, аспирин) был назначен дипиридамола в суточной дозе 300 мг (Курантил N фирмы “Берлин Хеми, Группа Менарини”, Германия), вторая группа дипиридамола не принимала. Пациенты были сопоставимы по возрасту и выраженности клиники стенокардии. Клиническая характеристика пациентов двух групп представлена в таблице № 1.

В исследование были включены пациенты со стенокардией напряжения III и IV ФК, 2/3 из них перенесли ИМ, 12 страдали мультифокальным атеросклерозом. В исследование не были включены пациенты с наличием аневризмы и тромба в полости левого желудочка. По результатам стресс-ЭхоКГ, исходный порог толерантности в 2-х группах достоверно не различался (табл. 2).

В I группе у 4 больных ПТ составил I ступень по Bruce, у 5 — II ступень, у 1 — III ступень. Во II группе у 3 больных ПТ составил I ступень, у 6 — II и у 1 — III ступень. Таким образом, средний порог толерантности составил в 1-й группе $1,7 \pm 0,18$ и во 2-й группе — $1,8 \pm 0,17$ ступень по Bruce ($p > 0,2$).

По результатам коронароангиографии все обследованные пациенты имели многососудистое поражение коронарных артерий. Исходная характеристика стенозирующего поражения коронарного русла представлена в табл. 3.

Среди 20 обследованных больных поражение трех и более коронарных артерий наблюдалось у 10 пациентов, двух — у 7 больных, одной — у 3 больных. Ствол ЛКА был стенозирован у 2 больных.

Все пациенты обследовались по единому протоколу, включавшему ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ в покое, стресс-ЭхоКГ, коронароангиографию. Всем пациентам исходно проводилась стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле и коронароангиография. Через 1 и 3 месяца от начала исследования проводилась повторная стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле.

Проба с физической нагрузкой проводилась на тредмиле “MARQUETTE CENTRA” фирмы Siemens (Германия) по методике дозированной физической нагрузки НЦССХ им А.Н. Бакулева. Для определения порога толерантности был применен метод непрерывной, ступенчато возрастающей нагрузки в течение 3 мин на каждой ступени. Пробу начинали с

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели	I ГРУППА	II ГРУППА
Количество больных	10	10
Возраст (лет)	58±1,6	58±1,4
Стенокардия ФК I	1	1
ФК II	1	1
ФК III	6	6
ФК IV	2	2
Длительность ИБС (мес.)	59,4±1,2	56,7±2,1
ИМ в анамнезе (раз)	1,7±0,3	1,8±0,2
Мультифокальный атеросклероз	6	6
Артериальная гипертензия	7	6

предварительной регистрации ЭКГ в 12 стандартных отведениях, в ходе пробы ЭКГ регистрировали после каждой ступени нагрузки, сразу после ее окончания и в восстановительном периоде. До исследования, во время и после нагрузки измерялось артериальное давление по Короткову. В зависимости от выполненной максимальной нагрузки оценивалась толерантность к физической нагрузке: I ступень — низкая, II ступень — средняя, III ступень и выше — высокая толерантность к физической нагрузке. Ультразвуковые исследования проводились на аппаратах “Sonos-2500” и “Sonos-5500” фирмы Hewlett-Packard, США, с использованием трансторакальных датчиков 3,5/2,7 Мгц. Использовали стандартные проекции: парастернально по длинной и короткой оси, апикально 2, 4 и 5-камерные позиции. При анализе ЭхоКГ в покое и на высоте нагрузки оценивались следующие параметры: конечно-систолический объем ЛЖ (КСО), конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО), общая фракция выброса ЛЖ (ОФВ). Для количественной оценки нарушений сократительной функции рассчитывался индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) ЛЖ. Этот индекс мы оценивали в баллах: нормальная сократимость — 1 балл, гипокинезия — 2, акинезия — 3, дискинезия — 4 балла. Сумму баллов делили на общее число исследованных сегментов.

Всем больным было проведено ангиографическое исследование. Ангиография выполнялась на установке “Integris V-3000” (Philips, Голландия), цифровую и математическую обработку проводили на аппарате “Easy Vision R/F” (Philips, Голландия). Использовали методику Judkins с введением катетера путем чрескожной пункции бедренной артерии по методу Seldinger. В качестве контрастного вещества применяли “Омнипак”. Селективную коронарографию проводили в нескольких проекциях. Гемодинамически значимым считали сужение коронарной артерии более 50%.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Excel 2000.

Таблица 2

Порог толерантности в I и II группах исходно

Порог толерантности к физ. нагрузке (ступень)	Количество больных	
	I группа (n)	II группа (n)
I	4	3
II	5	6
III	1	1
Всего	10	10

Таблица 3

Результаты коронароангиографии

Поражение коронарных артерий:	Число больных
трех и более	10
двух	7
одной	3
Всего	20
Поражение ствола ЛКА	2

Достоверность различий определяли по критерию t Стьюдента с помощью таблицы “Критические значения t-критерия для трех уровней значимости (d) и чисел степеней свободы (k)”. Данные считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. При корреляционно-регрессионном анализе использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона (r).

Результаты

До назначения терапии средний функциональный класс стенокардии по канадской классификации кардиологов (CCS) был одинаков в обеих группах и составил $2,9 \pm 0,23$. По результатам ЭхоКГ обследования в покое выявлено, что в среднем по группам общая сократительная способность миокарда была незначительно снижена (ОФВ — $51,3 \pm 1,09\%$ и $51,8 \pm 0,97\%$, ($p > 0,2$); ИНСС — $1,37 \pm 0,06$ и $1,36 \pm 0,06$, ($p > 0,2$), соответственно, в 1-й и 2-й группах. Результаты стресс-ЭхоКГ были положительными во всех случаях (20 больных). Средний порог толерантности составил в 1-й группе $1,7 \pm 0,18$ и во 2-й группе — $1,8 \pm 0,17$ ступень по Bruce ($p > 0,2$). Время выполнения физической нагрузки в I и II группах статистически достоверно также не различалось и составило $4,92 \pm 0,43$ мин и $4,96 \pm 0,43$ мин, соответственно ($p > 0,2$).

Результаты показателей размеров и сократимости до и на стресс-тесте представлены в табл. 4.

Как видно из таблицы, наблюдалось примерно одинаковое достоверное снижение ОФВ в обеих группах на высоте нагрузки, которая составила $44,9 \pm 1,46\%$ и $45,1 \pm 1,59\%$, соответственно, в 1-й и 2-й группах ($p > 0,2$). За счет появления новых и усугубления имевшихся зон асинергии ИНСС после нагрузки увеличился до $1,59 \pm 0,09$ и $1,59 \pm 0,09$, соответственно, в 1-й и 2-й группах ($p > 0,2$).

Таким образом, обе рассматриваемые группы па-

Таблица 4

Результаты ЭхоКГ обследования в покое и на стресс-пробе

Показатели	I группа		II группа	
	исходно	стресс	исходно	стресс
ОФВ (%)	51,32±1,09	44,96±1,46	51,88±0,97	45,17±1,59
КДО (мл)	126,68±5,92	131±6,4	126,8±5,93	131,4±6,38
КСО (мл)	60,7±3,66	65,33±4,14	60,56±3,65	65,38±4,13
ИНСС	1,37±0,06	1,59±0,09	1,36±0,06	1,59±0,09

циентов имели тяжелую форму коронарной недостаточности с низким порогом ишемии и распространенной зоной риска ишемии.

На фоне лечения Курантилом N через 1 месяц большинство пациентов I группы отметили улучшение субъективного самочувствия. Средний ФК стенокардии в группе I составил $2,5 \pm 0,19$ ($p < 0,05$), во II — $2,8 \pm 0,22$ ($p > 0,2$, $p < 0,05$).

При проведении стресс-ЭхоКГ, которая была выполнена всем больным, положительный результат пробы отмечался у 8 больных в I группе и у 10 больных во II группе. Как указывалось выше, до назначения Курантила N положительный результат стресс-ЭхоКГ отмечался у всех пациентов. Средний ПТ в I группе составил $1,9 \pm 0,2$ ($p > 0,2$), во II группе — $1,8 \pm 0,17$ ступень по Bruce ($p > 0,2$). Таким образом, улучшение самочувствия у пациентов и уменьшение функционального класса стенокардии сочеталось с повышением толерантности к физической нагрузке. Отмечалось также увеличение времени выполнения физической нагрузки в I группе, которое составило $5,28 \pm 0,55$ мин ($p < 0,05$), во II группе — $4,92 \pm 0,42$ мин, соответственно ($p > 0,2$).

Результаты показателей размеров и сократимости в покое и на стресс-пробе, по данным ЭхоКГ, в двух группах через 1 месяц лечения дипиридамолом представлены в таблице № 5.

Через 1 месяц лечения ОФВ в покое в обеих группах сохранилась сниженной и составила $52,3 \pm 1,01\%$ ($p > 0,2$) и $51,8 \pm 0,96\%$ ($p > 0,2$). На высоте нагрузки наблюдалось появление меньшего количества сегментов с асинергией миокарда в группе I по сравнению со второй. ОФВ на высоте нагрузки в I и II группах составила $51,8 \pm 1,87\%$ ($p = 0,01$) и $44,2 \pm 1,58\%$ ($p > 0,2$). ИНСС составил в I и II группах в покое $1,25 \pm 0,05$ ($p = 0,18$) и $1,36 \pm 0,06$ ($p > 0,2$), после нагрузки — $1,4 \pm 0,08$ ($p = 0,12$) и $1,6 \pm 0,08$ ($p > 0,2$).

Таким образом, у пациентов I группы, получавших Курантил N, через 1 месяц лечения наблюдалась тенденция к увеличению времени выполнения нагрузки и среднего порога толерантности к физической нагрузке, по сравнению со II группой. Также у них отмечалось меньшее снижение ОФВ на высоте нагрузки, чем у больных II группы.

На фоне лечения Курантилом N через 3 месяца отмечалось значительное улучшение субъективного самочувствия и уменьшение функционального класса стенокардии у пациентов I группы. Средний ФК стенокардии в I группе составил $2,3 \pm 0,18$ ($p < 0,05$), во II — $2,8 \pm 0,24$ ($p > 0,2$). Динамика среднего функционального класса стенокардии по CCS в обеих группах представлена на диаграмме.

Таким образом, на диаграмме наглядно представлена эффективность применения Курантила N у больных I группы. Пациенты II группы, получавшие стандартную антиангинальную терапию, не отметили значительного улучшения своего состояния.

При проведении стресс-ЭхоКГ, которая была выполнена всем больным, положительный результат пробы отмечался у 7 больных в I группе и у 10 больных во II группе. Средний ПТ в I группе составил $2,3 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), во II — $1,9 \pm 0,2$ ступень по Bruce ($p > 0,2$). Время выполнения физической нагрузки в I и II группах составило $5,84 \pm 0,56$ мин ($p < 0,001$) и $4,88 \pm 0,42$ мин, соответственно ($p > 0,2$).

Результаты ЭхоКГ показателей размеров и сократимости в покое и на стресс-пробе через 3 месяца лечения дипиридамолом представлены в табл. 6.

ОФВ в I группе составила в покое, в среднем, $52,43 \pm 1,1\%$, что было несколько выше, чем исходно ($p < 0,05$), тогда как во II группе через 3 месяца лечения ОФВ почти не изменилась и составила $51,4 \pm 0,98\%$ ($p > 0,2$). На высоте нагрузки в I группе, при увеличении порога толерантности и общего вре-

Таблица 5

Результаты ЭхоКГ обследования в покое и на стресс-пробе через 1 месяц приема дипиридамола

Показатели	I группа		II группа	
	исходно	стресс	исходно	стресс
ОФВ (%)	52,3±1,01	51,8±1,87	51,8±0,96	44,2±1,58
КДО (мл)	124±5,95	15,4±6,1	126,7±5,93	129,2±6,4
КСО (мл)	59,8±3,95	59,2±4,12	60,7±3,66	64,0±4,14
ИНСС	1,25±0,05	1,4±0,08	1,36±0,06	1,6±0,08

Таблица 6

Результаты ЭхоКГ обследования в покое и на стресс-пробе через 3 месяца приема дипиридамола

Показатели	I группа		II группа	
	исходно	стресс	исходно	стресс
ОФВ (%)	52,4±1,1	52,3±2,1	51,4±0,98	45,2±1,57
КДО (мл)	121±6,04	118,8±6,07	126,7±5,92	129,3±6,39
КСО (мл)	58,1±3,8	54,5±3,82	60,6±3,68	64,0±4,15
ИНСС	1,23±0,06	1,37±0,08	1,37±0,06	1,52±0,09

мени выполнения нагрузки, достоверного снижения ОФВ не было выявлено (ОФВ — 52,3±2,1%, $p=0,01$). Во II группе на высоте нагрузки отмечалось такое же снижение ОФВ, как и через 1 месяц от начала лечения (ОФВ — 45,2±1,57%, $p>0,2$). Таким образом, можно предположить улучшение кровоснабжения в ранее гипокинетичных сегментах, о чем позволяет судить также ИНСС, который в I группе в покое равен 1,23±0,06 ($p=0,08$), а после нагрузки — 1,37±0,08 ($p=0,03$). Во II группе ИНСС в покое равен 1,37±0,06 ($p>0,2$), при нагрузке — 1,52±0,09 ($p>0,2$).

Через 3 месяца от начала лечения Курантилом N все пациенты I группы отметили улучшение в своем физическом состоянии, а состояние пациентов II группы осталось практически на прежнем уровне, что позволяет нам судить об эффективности добавления дипиридамола к традиционному лечению ИБС.

Обсуждение

При классической форме стенокардии (стенокардия напряжения) на фоне выраженного атеросклероза коронарных сосудов коронарорасширяющие средства могут ухудшать состояние больного, так как расширяют, в основном, относительно здоровые коронарные сосуды. При этом происходит перераспределение крови в относительно здоровые участки миокарда ("синдром коронарного обкрадывания"). Точкой приложения действия дипиридамола являются не магистральные коронарные артерии, а интрамуральные артериолы. Этим объясняется феномен "обкрадывания" у больных с коронарным атеросклерозом после применения дипиридамола. В нашем исследовании не наблюдалось этого тяжелого побочного действия препарата, что соответствует данным многочисленных рандомизированных исследований [2, 6, 12, 16]. У некоторых пациентов в первый месяц лечения отмечались головная боль, тошнота, диарея. Эти побочные эффекты проходили через 1 неделю.

Длительный прием дипиридамола значительно улучшает коронарный кровоток в областях миокарда, кровоснабжаемых стенозированными коронарными артериями, подтверждением чего является снижение функционального класса стенокардии в первый же месяц лечения у пациентов первой группы. Повышение порога толерантности к физической нагрузке и увеличение времени выполнения нагрузки отмечали у всех

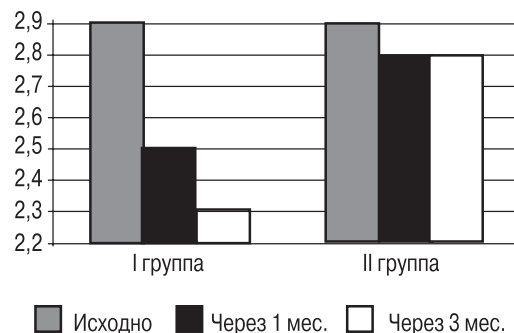


Диаграмма. Динамика среднего функционального класса стенокардии у пациентов I и II групп.

пациентов первой группы, что соответствует исследованию PISA [4]. Подобное действие дипиридамола отмечал и Belardinelli R. et al. [5], а исследования на крысах и кроликах показали рост коронарных коллатералей [13, 20].

Повышение ОФВ и уменьшение зон асинергии миокарда на высоте нагрузки, по данным стресс-ЭхоКГ, у наших пациентов в первой группе теоретически может быть связано с прекондиционированием миокарда, а также с прямым влиянием препарата на кардиомиоциты из-за высокого сродства A1 аденозиновых рецепторов к дипиридамолу [9]. Можно также предположить, что одним из механизмов терапевтического действия больших доз дипиридамола является ангиогенез, медленно развивающийся через какое-то время и связанный с накоплением эндогенного аденозина в условиях гипоксии [15, 18], которые стимулируют пролиферацию эндотелиальных клеток [11, 14] и оказывают влияние на синтез и выделение биологически активных молекул из классов СЭФР, ФРФ и других [7, 8].

Выводы

1. При использовании Курантила N у больных со стабильной стенокардией без аневризмы левого желудочка в течение 3 месяцев отмечается увеличение порога толерантности к физической нагрузке, увеличение времени выполнения нагрузки, уменьшение зон асинергии, по данным стресс-ЭхоКГ, на высоте нагрузки.
2. Применение больших доз дипиридамола у больных ИБС в первый месяц лечения может вызвать головную боль, тошноту, диарею.
3. Добавление Курантила N к традиционной антиангинальной терапии способствует улучшению клинической картины заболевания и уменьшению функцио-

Литература

1. Бузиашили Ю.И., Picano E., Амбатьелло С.Г., Мацкеплишвили С.Т. Ангиогенез как антиишемический механизм// Кардиология 2000, 12, стр. 82-86.
2. Гуревич К.Г., Лобанова Е.Г. Биохимическая фармакология дипиридамола, клиническое применение// Кардиология 12, 2000, стр. 87-91.
3. Николенко Е.Я., Корж А.Н., Лурье С.З. Применение курантила для коррекции реологических нарушений у больных с хронической сердечной недостаточностью// Укр. мед. вестник. №2 (16) — III/IV 2000 стр. 41-47.
4. A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study E.Picano, on behalf of the PISA (Persantin in Stable Angina) study group. Dipyridamole in chronic stable angina pectoris//Eur. Heart J. (2001) 22, 1785-1793.
5. Belardinelli R., Belardinelli L., Schryock J.C. Effects of dipyridamole on coronary collateralization and myocardial perfusion in patients with ischemic cardiomyopathy//Eur. Heart. J. (2001) 22, 1205-1213.
6. Castello R., Hidalgo R. Dipyridamole-induced myocardial ischemia (letter)// J. Am. Med. Assoc. 1988; 259:1179.
7. Couffignal T. Et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) in normal and atherosclerotic human arteries// Am. J. Pathol. 1997; 150: 5: 1673-1685.
8. Cuevas P. et al. Protection of rat myocardium by mitogenic and non-mitogenic fibroblast growth factor during post-ischemic reperfusion// Growth Factors 1997; 15: 29-40.
9. DiSalvo TG, Webster MWI, Chesebro JH, Fuster V. Dipyridamole. In: Cardiovascular Drug Therapy. Messeri FH (ed)// WB Saunders Co., Philadelphia, 1998;pp. 1451-1464.
10. Fisher S, Sharma HS, Karliczek GF, Schaper W. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in pig cerebral microvascular endothelial cells and its upregulation by adenosine//Mol. Brain. Res. 1995; 28:141-148.
11. Hashimoto E, Kage K, Ogita T, Nakaoka T, Matsuoka R, Kira Y. Adenosine as an endogenous mediator of hypoxia for induction of vascular endothelial growth factor mRNA in U-937 cells// Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994; 204: 318-324.
12. Keitz T.N., Innerfield M., Gitler B., Cooper J.A. Dipyridamole-induced myocardial ischemia. J. Am. Med. Assoc. 1987; 257:1515-1516; Castello R., Hidalgo R. Dipyridamole-induced myocardial ischemia (letter)// J. Am. Med. Assoc. 1988; 259:1179.
13. Mall G., Schikora I., Mattfeldt T., Bodle R. Dipyridamole-induced neoformation of capillaries in the rat heart// Lab. Invest. 1987; 57; 86-93.
14. Memmger CJ, Granger HJ. Mechanisms leading to adenosine-stimulated proliferation of microvascular endothelial cells// Am. J. Physiol. 1990; 258 :H 198-H206.
15. Picano E, Michelassi C. Chronic oral dipyridamole as a "novel" antianginal drug: the collateral hypothesis// Cardiovasc. Res. 1997; 33: 666-670.
16. Sacks H.S., Ancona-Berk V.A., Berrier J., Nagalingam R., Chalmers T.C. Dipyridamole in the treatment of angina pectoris: a meta-analysis//Clin. Pharmacol. Ther. 1988; 43: 610-615.
17. Sasayama S, et al. Recent insights into coronary collateral circulation// Circulation. 1992 Mar;85(3): 1197-204.
18. Schaper W. Collateral vessel growth in the human heart. Role of fibroblast growth factor-2// Circulation 1996; 94: 600-601.
19. Sueishi K, et al. Atherosclerosis and angiogenesis. Its pathophysiological significance in humans as well as in an animal model induced by the gene transfer of vascular endothelial growth factor//Ann. N. Y. Acad. Sci. 1997 Apr 15;811:311-22; 322-4.
20. Törning G. Capillary neoformation in the heart and skeletal muscle during dipyridamole-treatment and exercise// Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. 1982, 72; 369-770.

Abstract

There is a great number of coronary patients to whom traditional methods of myocardium revascularization are not indicated. Addition of dipyridamol to traditional antianginal treatment promotes improvement of clinical features of the disease and decreased functional class of angina in coronary patients. The usage of dipyridamol for 3 months was accompanied by increased physical stress tolerance threshold, increased time of physical stress, decreased asynergy areas on echo ate peak stress, suggesting possible angiogenesis in myocardium hypoperfusion areas in the region of stenotic coronary artery.

Keywords: Coronary Heart Disease (CHD), angiogenesis, stress echo, dipyridamol.

Поступила 25/02-2003