

## Коронарный ангиогенез: Дипиридамола вновь на сцене Coronary angiogenesis: dipyridamole is back on the stage

F. Lombardi, R. Rambaldi

European Heart Journal (2001) 22, 1151-1153

В патогенезе ишемической болезни сердца важная роль отводится развитию коронарных коллатералей. Поэтому развитие коллатералей можно рассматривать в качестве одной из целей лечения [1]. В основе такого подхода лежит способность эндотелиальных и мышечных клеток к росту и делению в ответ на долговременные стимулы.

При упрощенном рассмотрении, в развитии коллатерального кровотока конкурируют два фактора, присущие в разной степени всем этим стимуляторам: механический, заключающийся в увеличении коронарного кровотока и повышении напряжения сдвига на эндотелий; биохимический или метаболический, заключающийся в **накоплении аденозина в интерстиции**. Аденозин оказывает механическое действие посредством вазодилатации и непосредственно стимулирует ангиогенез [2].

Среди стимуляторов ангиогенеза Дипиридамола является объектом пристального внимания, так как снижает обратный захват аденозина и повышает его концентрацию в интерстиции. Аденозин, в свою очередь, стимулирует рецепторы аденозина  $A_1$  и  $A_2$ -подтипов, вызывая не только вазодилатацию, но также приводя к высвобождению фактора роста сосудистого эндотелия, или иРНК, индуцирующей ангиогенез.

Пока не до конца ясны мишени воздействия эндогенного аденозина – стимулирует ли он рост эндотелиальных клеток ранее существовавших коллатералей, либо стимулирует рост новых сосудов, или запускает оба процесса.

В действии Дипиридамола следует различать острый и хронический эффекты [4]. **Острый эффект** известен уже около 40 лет и обусловлен коронарным вазодилатирующим действием, опосредованным аденозином, что, приводя к феномену «обкрадывания» (**лишь в высоких парентеральных дозах**), переориентировало его основное применение на стрессовые исследования для диагностики ИБС. Но уже в течение 20 лет известно, что **хронический прием** Дипиридамола **внутри** оказывает благоприятное действие [5], стимулируя коллатеральный рост коронарных артерий [6-7]. Более того, даже хроническое перемежающееся лечение дипиридамолом повышает удельную длину капилляров в эндомиокарде у крыс: на 10% при нормальном давлении и на 33% при гипертензии [8].

Хронический прием дипиридамола повышает коронарный кровоток и уменьшает левожелудочковую дисфункцию миокарда, зависящую от ишемического коронарного стеноза. Показано, что феномен «обкрадывания» не проявляется при хроническом приеме дипиридамола, поскольку при этом применяются более низкие дозы.

Хроническое действие дипиридамола – тема статьи, представленной в European Heart Journal 2001- V.22, P.1205-1213 [9]. Распространив результаты предшествующих экспериментальных наблюдений на клиническую практику, авторы предсказывают грядущее оживление применения дипиридамола. Особый интерес представляет обнаруженное в исследовании улучшение коллатерального кровоснабжения, механики миокарда и повышение ишемического порога и функциональных возможностей у больных ИБС.

В эксперименте было показано, что повторное введение дипиридамола повышает как зависимый от коллатералей кровоток в миокарде, так и показатели сократимости при физической нагрузке [3]. У больных с фракцией выброса менее 40%, а, возможно, и выше 40%, применение дипиридамола может активизировать жизнеспособные сегменты миокарда, улучшать его сократимость и устранять стенокардию.

Лечение дипиридамолом приводит к увеличению количества коллатералей, без изменения функции миокарда в покое, так как перфузия миокарда достаточна для удовлетворения его метаболических потребностей. В то же время, при пиковых нагрузках коронарная перфузия и механическая функция миокарда согласованно улучшаются, свидетельствуя о том, что потенцированный физическими упражнениями эффект дипиридамола влияет в большей степени на показатели сократимости при нагрузке, чем в покое. Улучшение показателей сократимости при физической нагрузке на фоне лечения дипиридамолом может быть объяснено большей активизацией жизнеспособных участков миокарда и/или устранением ишемии миокарда.

Увеличение фракции изгнания при пиковых нагрузках на фоне лечения дипиридамолом свидетельствует о том, что дипиридамола вызывает сегментарное улучшение сократимости, связанное с развитием коронарных коллатералей (Belardinelli et al. (9)

На основании результатов этого исследования могут быть сделаны несколько выводов: физические тренировки и дипиридамола оказывают синергичные эффекты по стимуляции аденозина и развитию коллатерального кровотока.

В экспериментальных условиях после физических упражнений или введения дипиридамола, наибольшая коллатерализация достигалась в течение 3-6 месяцев [10] и сохранялась в течение нескольких месяцев после их окончания.

Такие исследования особенно важны в свете того,

---

что при обширных коронарных и микрососудистых поражениях результаты доступных в настоящее время методов коронарной реваскуляризации не оптимальны. Поэтому, с целью раскрытия пораженных коронарных сосудов и поддержания их в открытом состоянии, «со-

здание» новых сосудов представляется крайне интригующим. С этой точки зрения, сочетание физической тренировки и/или клиническое применение дипиридамола у лиц, не способных к физическим тренировкам, представляется перспективным.

### Литература

1. Bombardini T, Picano E. The coronary angiogenic effect of heparin: experimental basis and clinical evidence. *Angiology* 1997; 48: 969-76
2. Eckstein RW. Effects of exercise and coronary artery narrowing on coronary collateral circulation. *Circ Res* 1957; 5: 230-5
3. Symons JD, Firoosmand E, Longhurst JC. Repeated dipyridamole administration enhances collateral-dependent flow and regional function during exercise. A role for adenosine. *Circ Res* 1993; 73: 503-13
4. Picano E, Michelassi C. Chronic oral dipyridamole as a 'novel' antianginal drug: the collateral hypothesis. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 666-70
5. Sacks HS, Ancona-Berk VA, Berrier J, Nagalingam R, Chalmers TC. Dipyridamole in the treatment of angina pectoris: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 43: 610-15
6. Tornling G, Unge G, Skoog L, Ljungqvist A, Carlsson S, Adolfsson J. Proliferative activity of myocardial capillary wall cells in dipyridamol-treated rats. *Cardiovasc Res* 1978; 12: 692-5
7. Tornling G, Unge G, Adolfsson J, Ljungqvist A, Carlsson S. Proliferative activity of capillary wall cells in skeletal muscles in rats during long-term treatment with dipyridamole. *Arzneimittelforschung* 1980; 30: 622-3
8. Torry RJ, O'Brien DM, Connel PM, Tomanek RJ. Dipyridamole-induced capillary growth in normal and hypertrophic hearts. *Am J Physiol* 1992; 262: H980-H986
9. Belardinelli R, Belardinelli L, Shryock JC. Effects of dipyridamole on coronary collateralization and myocardial perfusion in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22: 1205-13
10. Khouri EM, Gregg DE, McGranahan GM. Regression and reappearance of coronary collaterals. *Am J Physiol* 1971; 220: 655-61