

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ ДИПИРИДАМОЛА У БОЛЬНЫХ С ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Савенков М.П., Борщевская М.В., Иванов С.Н., Белкина Т.В., Бувальцев В.И., Палкин М.Н.,
Российский государственный медицинский университет

Резюме

У 55 больных с застойной сердечной недостаточностью IIБ-III стадии (III-IV функциональный класс NYHA) на фоне подобранной базисной терапии ИАПФ, пролонгированными нитратами и мочегонными средствами проведено 1-3 месячное лечение дипиридамолом (Курантилом, «Берлин-Хеми») в дозах от 25 мг до 225 мг в сутки. Контроль за лечением осуществлялся с помощью тромбоэластографии, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ. В исследовании показан дозозависимый и модулирующий антиагрегационный эффект дипиридамола. При применении курантила в суточной дозе 225 мг (75 мг x 3 раза) антиагрегантное действие развивалось в течение первых суток лечения, однако, на фоне базисной вазодилатирующей терапии оно было сопряжено с риском развития артериальной гипотензии. При назначении курантила в суточных дозах 75 мг (25 мг x 3 раза) и 50-25 мг существенный антиагрегантный эффект развивался, соответственно, в конце первой и второй недели лечения, риск артериальной гипотензии был незначительным. В работе сделан вывод, что у больных с ЗНК для длительного профилактического применения является предпочтительным применение дипиридамола (Курантила) в малых дозах по 75-25 мг в сутки. При начале лечения целесообразно определить по динамике АД индивидуальную чувствительность больного к выбранной дозе препарата.

Ключевые слова: застойная сердечная недостаточность, дипиридамола, профилактика.

Одной из причин прогрессирования сердечной недостаточности и ухудшения прогноза больных является развитие тромботических нарушений. Частота этих нарушений, в зависимости от возраста больных, наличия тромбогенных Уфакторов и выраженности сердечной декомпенсации, колеблется от 1,5 до более 20% [6,10,11]. В прогностическом плане наиболее опасными являются тромбоэмболия легочной артерии, атеротромбоз и тромбоэмболия церебральных, мезентериальных сосудов, а также сосудов нижних конечностей.

Несмотря на большую актуальность и практическую значимость специальных многоцентровых исследований по лечению и профилактике тромбозов, особенно при тяжелых формах застойной недостаточности кровообращения (ЗНК), ранее не проводилось. Существующие в этой области рекомендации, базируются в основном на ретроспективном анализе популяционных данных. У больных с хронической сердечной недостаточностью рекомендуется применять оральные антикоагулянты или аспирин в малых дозах для профилактики системной тромбоэмболии при мерцательной аритмии, дилатации и тромбозе полостей сердца, а также у больных со значительно сниженной фракцией выброса [4,5,10,11]. Вместе с тем, при проведении антикоагулянтной терапии у больных значительно возрастает риск развития геморрагических осложнений.

Целью настоящего исследования явилась оценка возможности применения у больных с ЗНК дипиридамола в качестве противотромботического средства с комплексным антиагрегантным и вазодилатирующим и ангиопротекторным действием [1,2,3,8].

Материалы и методы

В исследование было включено 55 больных с ХСН IIБ-III стадии по классификации В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско или III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца [4]. Первоначально у больных достигалась стабилизация клинического состояния с помощью применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), пролонгированных нитратов, диуретических средств и сердечных гликозидов. В дальнейшем к подобранной поддерживающей терапии добавлялся дипиридамола (КУРАНТИЛ фирмы «Берлин Хеми») в суточных дозировках от 25 до 225 мг. В результате стратификационной рандомизации было сформировано 4 сопоставимых группы больных, принимавших дипиридамола в суточных дозах: 225 мг (75 мг 3 раза) – 10 больных; 75 мг (25 мг 3 раза) – 15 больных; 50 мг (25 мг 2 раза) – 12 больных и 25 мг однократно – 15 больных. Распределение критериев рандомизации в группах больных представлено в табл. 1.

Таким образом, в исследование вошли преимущественно мужчины пожилого возраста (средний возраст $64,5 \pm 8,3$ лет), длительно страдавшие ХСН ишемического генеза и имевшие несколько тромбогенных факторов риска – таких, как аневризма левого желудочка, мерцательная аритмия, варикозные изменения вен и другие.

Длительность лечения дипиридамолом составила 3 месяца у больных, принимавших препарат по 25-75 мг в сутки, и 1 месяц – у больных, принимавших дипиридамола в суточной дозе 225 мг.

Контроль за лечением осуществлялся с помощью фотометрического теста с АДФ-индуцированной агрега-

Таблица 1

Распределение критериев рандомизации в обследованных группах больных.

Критерии	Распределение (n) критерия			
	Дозы дипиридамола			
	225 мг (n = 10)	75 мг (n = 15)	50 мг (n = 12)	25 мг (n = 15)
Мужчины	10	9	12	7
Возраст > 70 лет	4	5	6	5
Стаж ХСН >5 лет	7	10	9	12
ИБС/ ИМ в прошлом >1 года	10/6	15/7	12/5	15/6
Артериальная гипертензия	9	14	12	13
Аневризма ЛЖ	4	4	3	5
Мерцательная аритмия	4	6	5	6
Сахарный диабет	3	4	2	4
Курение	5	3	6	4
Варикозные изменения вен	7	10	8	11
Перебегающая хромота	5	7	4	6
Инсульт в прошлом >1 года	2	3	2	4
Гипокоагуляция (ТЭГ)	3	5	3	4
Низкая АДФ-агрегация	3	4	3	5

ции тромбоцитов, тромбоза аорты, а также суточно-го АД (СМАД) и ЭКГ (бифункциональное мониторирование) аппаратами АВРМ-04 и Cardio-Tens (Медитех, Венгрия). Исследование коагуляционных показателей проводилось на 1, 5-7, 10-14, 30, и 90 суток лечения, СМАД – на 1 и 5-7 дни применения дипиридамола.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью определения парного t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ полученных данных показал, что после предварительного лечения больных и относительной стабилизации их состояния перед применением дипиридамола внутри выделенных групп больных имелись различные исходные изменения со стороны исследованных показателей гемостаза. Так, в 20-35% случаев, преимущественно у больных с тяжелой ХСН, сопровождавшейся дисфункцией печени, была отмечена хронометрическая и структурная гипокоагуляция крови и/или сниженная чувствительность тромбоцитов к АДФ. Выявленные изменения свидетельствовали об определенной гетерогенности обследованных больных и явились основанием для учета коагуляционных критериев при формировании сравниваемых групп (табл.1).

При применении дипиридамола в дозах 225 и 75 мг в сутки не было отмечено выраженной динамики показателей ТЭГ (табл.2). В процессе лечения происходили определенные положительные изменения свертывающих свойств крови, характеризовавшиеся снижением уровней исходной гиперкоагуляции (у 11 из 14 больных) и гипокоагуляции (у 6 из 8 больных) крови. До лечения дипиридамолом гипо-, нормо- и гиперкоагуляционные показатели ТЭГ были выявлены, соответственно, у 32%, 12% и 56% больных. После применения дипиридамола частота нор-

мальных показателей ТЭГ увеличилась до 48%, а частота случаев гипо- и гиперкоагуляции крови, соответственно, уменьшилась до 16% и 36%. Следует отметить, что улучшение показателей ТЭГ происходило, преимущественно, на 3-4 неделе лечения и не зависело от суточной дозы дипиридамола (табл.2).

Применение дипиридамола сопровождалось выраженными изменениями со стороны АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Так же, как и при тромбоза аорты, исходные показатели агрегации кровяных пластинок существенно различались среди обследованных больных. Лишь у 8 из 55 (15%) больных чувствительность тромбоцитов к АДФ оказалась не нарушенной. У 15 (27%) больных показатели агрегации оказались резко сниженными, и у 32 (58%) больных – значительно повышенными.

При применении дипиридамола у больных происходило уменьшение степени исходно повышенной АДФ-агрегации тромбоцитов (рис.1) и увеличение их дезагрегационной способности (табл.2). Кроме этого, у 9 из 15 больных с исходно низкой агрегационной способностью кровяных пластинок произошло восстановление их чувствительности к АДФ, что было также расценено как про-

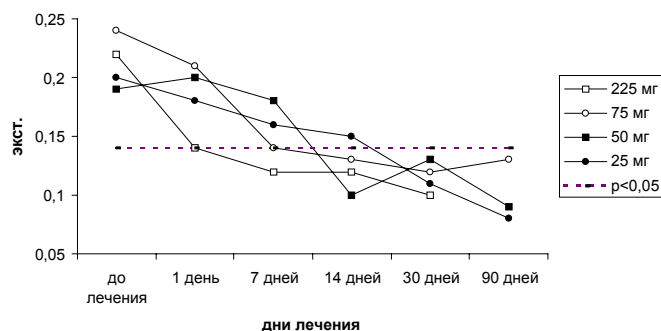


Рис.1 Изменение степени АДФ-агрегации тромбоцитов при применении различных доз дипиридамола

явление внутрисосудистого антиагрегантного эффекта дипиридамола.

Антиагрегантный эффект дипиридамола имел дозозависимый характер, в первую очередь, по времени своего развития. Так, при применении Курантила в суточной дозе 225 мг уменьшение агрегационной способности тромбоцитов происходило уже после первых суток лечения. При применении дипиридамола в дозах 75, 50 и 25 мг в сутки антиагрегантный эффект развивался на 5-7 (75 мг) и 10-14 (50,25 мг) сутки лечения (табл.2,рис.1). Достигнутый антиагрегантный эффект стойко сохранялся на протяжении всего периода лечения (рис.1). После лечения частота гипо-, нормо- и гиперчувствительных вариантов АДФ-агрегации тромбоцитов, соответственно, составила 11%, 64% и 25%. До лечения это соотношение составляло 27%, 15% и 58%.

Таблица 2

Изменение показателей АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и тромбозластограммы при применении дипиридамола

Время обследования		№	АДФ-агрегация тромбоцитов		Тромбозластограмма	
			Степень (экст.)	Дезагрегация (%)	R+K (сек)	МА (мм)
До лечения		1	0,22±0,04	13,2±3,4	344±40	47,5±5,6
		2	0,24±0,05	17,3±4,9	368±33	52,3±4,9
		3	0,19±0,03	14,9±6,6	-	-
		4	0,20±0,02	23,5±7,2	-	-
Дни лечения	1	1	0,15±0,02*	25,4±2,8*	331±52	49,2±6,3
		2	0,21±0,06	26,2±3,4	385±34	46,7±7,1
		3	0,20±0,03	12,8±4,0	-	-
		4	0,18±0,04	19,5±5,2	-	-
	5-7	1	0,14±0,03*	47,4±5,7*	375±29	42±4,54
		2	0,15±0,02*	56,3±5,2*	390±43	44,3±6,3
		3	0,18±0,02	25,8±7,3	-	-
		4	0,14±0,05	31,5±9,8	-	-
	10-14	1	0,12±0,05*	39,0±4,1*	352±35	38±7,4
		2	0,13±0,04*	62,4±8,2*	410±52	41±6,5
		3	0,10±0,01*	36,8±3,8*	-	-
		4	0,15±0,02*	44,5±5,2*	-	-
	28-30	1	0,10±0,02*	58,1±5,4*	463±38*	38,5±3,8*
		2	0,12±0,03*	57,5±5,2*	433±28*	42,5±3,8*
		3	0,10±0,04*	47,2±4,1*	-	-
		4	0,11±0,02*	41,0±5,5*	-	-

Примечание: * - достоверное ($p < 0,05$) изменение показателя относительно такового до лечения; № 1,2,3,4 – группы больных, леченных дипиридамолом, соответственно, в дозах: 225 мг, 75 мг, 50 мг, 25 мг

Одной из задач настоящего исследования явилась оценка безопасности применения дипиридамола у больных с сердечной недостаточностью в связи с наличием у препарата выраженного вазодилатирующего действия. С этой целью у больных, получавших 225 мг и 75 мг дипиридамола до и после первой недели лечения было проведено суточное мониторирование АД (СМАД). Полученные результаты по этому методу исследования представлены в таблице 3.

Дипиридамолом назначался больным в качестве антиагрегантного средства на фоне постоянного приема в поддерживающих дозировках ИАПФ, пролонгированных нитропрепаратов и мочегонных средств. Исходные показатели СМАД свидетельствовали о наличии у обследованных больных умеренно выраженной артериальной гипертонии с колебаниями вариабельности АД и ЧСС в широком диапазоне (табл.3). У 8 больных на фоне тяжелой сердечной недостаточности имелся ригидный ритм сердца с низкой вариабельностью ЧСС.

Применение дипиридамола в суточной дозе 225 мг (75мг 3 раза) сопровождалось статистически достоверным снижением средних показателей систолического и диастолического АД, а также гипертонического временного индекса. Эти изменения были более выраженными в дневное время, т.е. в тот период, когда принимался препарат. При приеме дипиридамола в разовой дозе 75 мг увеличивался риск развития артериальной гипотензии. О последнем свидетельствовало увеличение гипотонических индексов времени и площади (табл.3).

У большинства больных артериальная гипотензия

развивалась на протяжении первых 3 часов после приема препарата. Транзиторное снижение АД сопровождалось повышением вариабельности, без увеличения ЧСС (табл. 3). При бифункциональном мониторировании АД и ЭКГ у 2 больных на фоне гипотензивной реакции, развившейся после одновременного приема 75 мг дипиридамола и 20 мг нитросорбида, были выявлены эпизоды немой ишемии миокарда.

Значительно меньший риск развития артериальной гипотензии был отмечен при применении дипиридамола в разовой дозе 25 мг. В этих случаях гипотензивная реакция была в 3-4 раза менее выраженной и не сопровождалась при суточном мониторировании ЭКГ ишемическими изменениями в сердце.

Развитие у больных побочных эффектов также зависело от дозы дипиридамола. Так, 3 из 10 больных, принимавших дипиридамолом по 75 мг 3 раза в сутки, отмечали периодическое появление слабости и тяжести в голове после приема препарата. Здесь важно подчеркнуть, что во всех трех случаях дипиридамолом применялся в комбинации с вазодилататорами – ИАПФ (ингибитором АПФ) и нитровазодилататором.

В то же время, применение дипиридамола в разовой дозе 25 мг, не сопровождалось развитием побочных эффектов. В связи с возможным риском развития артериальной гипотензии на фоне других вазодилататоров, длительность лечения больных дипиридамолом в суточной дозе 225 мг в сутки была ограничена одним месяцем, лечение больных принимавших препарат в разовой дозе 25 мг продолжалось на протяжении 3-х

месяцев. За этот период у наблюдавшихся больных не было отмечено случаев развития как артериальных, так и венозных тромботических осложнений.

Полученные в настоящем исследовании данные раскрывают перспективы применения малых доз дипиридамола (Курантил «Берлин Хеми/ Менарини Фарма») по 25-50 – 75 мг для профилактики тромботических осложнений при тяжелой сердечной недостаточности.

Несмотря на свою несомненную актуальность проблема эффективной противотромботической защиты больных с недостаточностью кровообращения остается далекой от своего разрешения.

Рекомендующееся применение непрямых антикоагулянтов, гепарина или аспирина, чревато развитием у больных с тяжелой сердечной декомпенсацией опасных геморрагических и язвенно-некротических осложнений. Особую настороженность вызывает нежелательное взаимодействие аспирина с ИАПФ, сопровождающееся снижением эффективности лечения (4,9).

Как правило, у больных с ХСН имеется сразу несколько пусковых механизмов тромбоза, что делает крайне затруднительным подбор адекватной противотромботической терапии. Считается, что при сердечной недостаточности, особенно при выраженном ремоделировании серд-

ца и аритмии, важную роль в развитии тромботических нарушений играют гемодинамические триггерные механизмы. В последние годы все большее значение в патогенезе сердечной недостаточности, в том числе и тромбообразования сосудов, отводится дисфункции эндотелия. Имеются достаточно веские доказательства того, что при ХСН значительно снижаются противотромботические свойства эндотелия за счет уменьшения синтеза простациклина и оксида азота – биологически активных веществ, снижающих адгезию-агрегацию тромбоцитов и вызывающих периферическую вазодилатацию (7). Кроме системной дисфункции эндотелия у больных СХСН часто отмечается мультифокальный атероматоз и атеротромбоз сосудов.

Приведенные данные позволили дать теоретическое обоснование возможности применения дипиридамола (Курантила) у больных с застойной недостаточностью кровообращения в качестве противотромботического средства с комплексным тромбоцитарным и эндотелиальным механизмом действия.

Известно, что антиагрегационный и вазодилатирующий эффекты связываются со способностью дипиридамола активировать аденилатциклазу, ингибировать фосфодиэстеразу и, тем самым, повышать образование в тромбоцитах и гладких мышцах сосудов аде-

Таблица 3

Изменение показателей СМАД при лечении дипиридамолом в суточных дозах 225 и 75 мг

Показатели			До лечения	Дозы дипиридамола		
				225 мг	75 мг	
Среднее АД мм. рт. ст Вариабель- Ность АД	День	Сист.	<u>147±1,8</u> 12,5±0,4	<u>127±1,8*</u> 14,7±1,1*	<u>141±1,3*</u> 11,3±0,7	
		Диаст.	<u>94±2,0</u> 8,6±0,5	<u>79±1,2*</u> 10,3±0,8*	<u>86±1,3*</u> 8,8±0,6	
	Ночь	Сист.	<u>135±2,7</u> 9,3±1,0	<u>127±2,4*</u> 11,5±0,8*	<u>128±1,6*</u> 10,1±1,1	
		Диаст.	<u>83±1,3</u> 6,4±0,8	<u>74±1,2*</u> 9,4±0,6*	<u>74±1,0*</u> 9,4±1,1*	
	Гипертони- ческие Индексы: Времени (%) Площади (мм рт.ст./ час)	День	Сист.	<u>67±4,1</u> 244±38	<u>22±3,8*</u> 47±11*	<u>49±7,8*</u> 155±40*
			Диаст	<u>69±6,3</u> 160±21	<u>17±3,9*</u> 23±6*	<u>34±8,3*</u> 66±21*
Ночь		Сист.	<u>80±6,2</u> 386±70	<u>49±7,9*</u> 124±28*	<u>65±5,4*</u> 239±45*	
		Диаст.	<u>53±3,0</u> 153±35	<u>38±6,3*</u> 16±4*	<u>29±10,0*</u> 56±33*	
Гипотони- ческие индексы: времени (%) Площади (мм.рт.ст./ час)	День	Сист.	<u>2,5±0,5</u> 13±3,2	<u>39,5±2,8*</u> 220±12,4*	<u>5,1±2,8</u> 22±2,3*	
		Диаст.	<u>0,8±0,6</u> 4,5±1,6	<u>23,8±4,8*</u> 202±10,1*	<u>9,3±5,5</u> 6,8±3,4	
	Ночь	Сист.	<u>1,2±0,8</u> 6,5±1,5	<u>25,6±6,1*</u> 38±3,8*	<u>16,5±7,1</u> 16,3±1,0*	
		Диаст.	<u>4,5±3,6</u> 2,6±0,8	<u>22,8±7,2*</u> 74±8,2*	<u>15,5±1,7</u> 24±0,5	
Средняя ЧСС Вариабельность ЧСС		День	<u>74±2,4</u> 8,6±0,4	<u>76±2,1</u> 10,0±0,7*	<u>72±1,2</u> 8,9±0,8	
		Ночь	<u>63±1,2</u> 9,4±0,4	<u>62±12,8</u> 9,4±0,9	<u>65±2,1</u> 9,5±0,5	

Обозначения: * - статистически достоверное изменение показателя относительно такового до лечения;

нозина и цАМФ (3). Считается, что эндотелиальный механизм действия Курантила реализуется через увеличение синтеза простациклина и оксида азота (8). При проведении настоящего исследования была учтена возможность взаимного потенцирования терапевтических эффектов дипиридамола и других вазоактивных препаратов, применяющихся для лечения ХСН (ИАПФ, нитратов, диуретиков и др.). С этой целью были применены различные, в том числе малые (25-50 мг в сутки) дозы дипиридамола, а в качестве одного из методов контроля за лечением стало суточное мониторирование АД (СМАД).

Проведенное исследование еще раз показало, что лечение больных с тяжелой сердечной недостаточностью с помощью противотромботических препаратов представляет большие трудности. Последние во многом связаны с различным исходным функциональным состоянием системы гемостаза. Даже при условии тщательного подбора больных по функциональному состоянию и наличию тромбогенных факторов риска исходные коагуляционные нарушения внутри выделенных групп варьировали от выраженной гиперкоагуляции крови с гиперактивацией тромбоцитов до глубокой коагулопатии с тромбоцитопенией. Назначение в последних случаях активной антикоагулянтной или антиагрегантной терапии несомненно сопряжено с риском развития геморрагических осложнений.

Применение Курантила, по данным ТЭГ, не сопровождалось выраженным снижением коагуляционной активности крови, вместе с тем, у больных происходило улучшение функциональной активности тромбоцитов. Изменения со стороны кровяных пластинок носили дозозависимый характер и существенно отличались по времени своего развития. Так, при применении Курантила в суточной дозе 225 мг (на фоне других вазодилаторов) антиагрегантный эффект развивался уже в течение первых суток лечения, однако, у этой группы больных оказался повышенным риск развития артериальной гипотензии.

При применении дипиридамола в дозах 75 мг и 25-50 мг антиагрегантный эффект развивался отсроченно, в конце первой и второй недели лечения, соответственно. При применении малых доз дипиридамола, особенно 25-50 мг в сутки риск гипотензивных реакций был незначительным. Лечение больных малыми дозами дипиридамола проводилось на протяжении 3-х месяцев. За это время ни у одного из пролеченных больных, в том числе с мерцательной аритмией, низкой фракцией выброса или расширенными полостями сердца, не было отмечено случаев тромботических нарушений.

Результаты настоящего исследования показали отчетливый нормализующий (модулирующий) эффект дипиридамола (Курантила) на активность тромбоцитов у больных с сердечной недостаточностью, что может быть важно в условиях недостаточной лабораторной диагностики. И подтверждает данные международных исследований (14,15,16), показавших высокую безопасность дипиридамола у различных категорий пациентов.

С другой стороны, результаты настоящего исследования свидетельствуют о возможности эффективного применения Курантила в низких дозах – 25-75 мг в сутки, в том числе при двукратном режиме дозирования. Это определяется особенностями фармакокинетики дипиридамола – накоплением в клетках крови и возможностью энтерогепатической рециркуляции с увеличением периода полувыведения до 12 часов (3, 12,13).

При применении малых доз дипиридамола не отмечалось увеличения ЧСС и ее вариабельности. Более того, проведенное бифункциональное мониторирование АД и ЭКГ показало, что дипиридамола может оказывать положительное влияние на исходно ригидный ритм сердца, повышая его вариабельность до физиологического уровня. При применении больших доз дипиридамола (свыше 225 мг в сутки), увеличение вариабельности ЧСС может превышать необходимый уровень и быть причиной развития аритмии.

Необходимо особо подчеркнуть, что у обследованных больных дипиридамола применялся на фоне подобранной базовой терапии ЗНК, включавшей один или два препарата с активным вазодилатирующим механизмом действия (ИАПФ и/или пролонгированный нитрат). В целях выявления степени риска артериальной гипотензии перед лечением больных проводилась оценка их чувствительности к дипиридамолу (25 мг.) с помощью повторных измерений АД и ЧСС на протяжении первых 2-3 часов после приема препарата. Фармтест на чувствительность к малой (25 мг.) дозе дипиридамола оказался полезным не только для выбора терапевтической дозы препарата, но и коррекции дозирования базисных вазодилаторов.

Полученные в работе данные раскрывают потенциальные возможности применения малых доз дипиридамола для профилактики тромботических осложнений у тяжелых декомпенсированных больных, через коррекцию тромбоцитарных нарушений и активацию эндотелиальных защитных механизмов.

ВЫВОДЫ

1. У больных с застойной недостаточностью кровообращения (ЗНК) отмечается выраженная дисфункция тромбоцитов, которая не нормализуется в результате применения базисной терапии ингибиторами АПФ, пролонгированными нитратами и мочегонными средствами.

2. Применение Курантила, обладающего модулирующим и дозозависимым действием на функцию тромбоцитов, позволяет индивидуально подходить к профилактике тромбозов у больных ЗНК.

3. При применении дипиридамола (Курантила) в суточной дозе 225 мг (75 мг x 3 раза) антиагрегантное действие развивается в течение первых суток лечения, однако, при комбинации с базисной вазодилатирующей терапией следует учитывать возможность развития артериальной гипотензии, поэтому в начале лечения целесообразно определить индивидуальную чувствительность больного (по уровню АД) к выбранной дозе препарата.

4. При назначении дипиридамола (Курантила) в су-

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Егорова Н.А., Струтынский А.В. и др. Влияние различных доз препарата курантил N75 (Дипиридамола) на течение стабильной стенокардии напряжения у больных с воспроизводимой ишемией миокарда. // Российский кардиологический журнал. -1998, №6, с.
2. Кириченко А.А., Баранов А.П., Белоусов Ю.Б. Эффективность курантила N при лечении больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. // Практикующий врач. -1999, № 2, с.
3. Лукьянов С.В., Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология курантила (дипиридамола). -М.: Универсум Паблишинг, 1998
4. Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью // Consilium medicum. - 1999, т.1, №3, с.109-147
5. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система) - М.: ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 2000
6. Гользари Х., Цебул Р., Балер Р. Мерцание предсердий: восстановление и поддержание синусового ритма и показания к антикоагулянтной терапии // Международный журнал медицинской практики. -1997, № 2, с.48-64
7. Kleber F.X., Petersen S. The peripheral syndrom of heart failure: the overlooked aspects // Eur.Heart J.- 1998, v.19, suppl.L., p.10-14
8. Sakuma I. Dipyridamole potentiates the anti-aggregating effect of endothelium-derived relaxing factor // Thrombosis Res. -1990, v.60, suppl.XXII, p.87-90
9. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. // N. Engl. J. Med. - 1992, v. 327, 685-691.
10. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism // Eur.Heart J.-2000, v.21, p.1301-1336
11. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure // Eur.Heart J.-1997, v.18, p. 736-753
12. Dresse A. Et al. Pharmacokinetics of oral dipyridamole and its effect of platelet adenosine uptake in man // Eur. J. Clin. Pharmacol. - 1982, 23:229-234
13. Nielsen-Kudsk F. et al. Pharmacokinetics of dipyridamole // Acta Pharmacol. Toxicol. 1979; 8: - 483-489.
14. Pfisterer M. et al. Dipyridamole and low-dose aspirin in patients with aortocoronary bypass – comparison with anticoagulation // Schweiz. Med. Wochenschr. 1987; 117: 1688-1692.
15. Sanz G. et al. Prevention of early aortocoronary bypass occlusion by low-dose aspirin and dipyridamole // Circulation 1990; 82: 765-773. ESPS group. European Stroke Prevention Study // Stroke 1990; 21 : 1122-1130.

Abstract

We have practiced courses of treatment with dipyridamol (Curantil, Berlin-Chemie), 25 to 225 mg daily, 1-3 months long, in 55 patients with congestive heart failure NYHA III-IV class in conjunction with baseline treatment with ACE inhibitors, prolonged nitrates and diuretics. Treatment efficacy was controlled by thromboelastography, ADP-induced platelet aggregation and bifunctional daily BP and ECG monitoring. A dose-dependent and modulating antiaggregating effect of dipyridamol has been shown in the study. The usage of 225 mg Curantil daily (75 mg 3 times a day) resulted in an antiaggregating action in the first day, however, it was characterized by a higher risk of hypotension with concomitant baseline vasodilating therapy. Considerable antiaggregating effect of 75 mg Curantil daily (25 mg 3 times a day) and 50-25 mg daily developed by the end of the first and, respectively, second week of treatment; the risk of arterial hypotension was non-significant. We conclude that for long-term prevention in patients with CHF administration of Curantil 75-25 mg daily is preferable. Determining individual sensitivity to the chosen dose (by BP dynamics) is rational before initiating the treatment

Key words: *stable heart failure, dipyridamol, prevention*

Поступила 28.12.2000 г.