

Влияние дипиридамола на содержание сосудистых факторов роста и функциональное состояние миокарда у больных стабильной стенокардией

И.Х. ХАПИЙ,
Э.У. АСЫМБЕКОВА,
С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ

Выполнение хирургических или эндоваскулярных вмешательств у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий может быть затруднено, даже исключено у определенного контингента, вследствие диффузного характера процесса (1). При лечении этой категории больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) может быть эффективным методом консервативное лечение – стимулирование адаптационных механизмов, направленных на улучшение кровоснабжения сердца, в основе которого лежит ангиогенез или рост новых коллатеральных сосудов, способных изменить естественное течение ИБС (17, 19). В основе этого факта в условиях кислородного голодания лежит эндогенная экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF) и других (7) с последующим формированием новых сосудов.

Стимулирующим фактором ангиогенеза является накопление эндогенного аденозина в условиях гипоксии (15), последнее способствует пролиферации эндотелиальных клеток (11, 14) и стабилизирует матричную

РНК VEGF (10). В свою очередь известно, что дипиридамол стимулирует накопление эндогенного аденозина в плазме, интерстиции миокарда и в кардиомиоцитах, в основе которого лежит ингибирование транспорта аденозина через клеточную мембрану и ингибирование аденозиндезаминазы (2, 3, 9).

В связи с этим **целью нашего исследования** явилось определение возможности влияния дипиридамола на содержание сосудистых факторов роста в крови и функциональное состояние миокарда в динамике у больных стабильной стенокардией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 50 пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 68 лет (средний возраст – $56 \pm 1,3$ лет) с ИБС. Особенностью всех пациентов при обследовании были низкий коронарный и миокардиальный резерв на фоне активной антиангинальной терапии. Были выделены 2 группы по 25 человек, которым в дополнение к стандартной терапии ИБС (нитраты, бета-блокаторы, блокаторы Са-каналов, ингибиторы АПФ, статины, аспирин) был назначен дипиридамол в

суточной дозе 300 мг (Курантил N фирмы «Берлин Хеми/ Группа Менарини», Германия). Первую группу составили пациенты без аневризмы левого желудочка (ЛЖ), вторую группу – пациенты с аневризмой левого желудочка. В исследование были включены пациенты со стенокардией напряжения ФК 3 и 4, которые перенесли в анамнезе ИМ, 76% пациентов в каждой группе страдали мультифокальным атеросклерозом, 65% – артериальной гипертензией. По возрасту, полу и основным клиническим параметрам обе группы были сопоставимы.

Средний порог толерантности в обеих группах составил $2,04 \pm 0,16$ и $1,2 \pm 0,18$ ступень по Bruce ($p^* < 0,05$) соответственно (при этом показатель p^* обозначает сравнение значений I и II группы между собой, а показатель p – сравнение значений в каждой группе). По результатам коронароангиографии все обследованные пациенты имели многососудистое поражение коронарных артерий. Все пациенты обследовались по единому протоколу, включавшему ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ в покое, стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле, коронароангиографию. 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). Для определения порога толерантности был применен метод непрерывной ступенчато

При использовании дипиридамола у больных без аневризмы ЛЖ в течение 3 месяцев отмечается увеличение порога толерантности к физической нагрузке, увеличение времени выполнения нагрузки (D общего времени выполнения нагрузки 1.12 мин.), уменьшение зон асинергии по данным стресс-ЭхоКГ на высоте нагрузки.

возрастающей нагрузки в течение 3 мин. на каждой ступени. 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 трансоракальных 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 оценивалась общая фракция выброса ЛЖ (ОФВ). Для количественной оценки нарушений сократительной функции рассчитывался индекс нарушения сегментарной сократимости (ИНСС) ЛЖ (сократимость каждого сегмента мы оценивали в баллах: нормальная сократимость – 1 балл, гипокинезия – 2, акинезия – 3, дискинезия – 4 балла; сумму баллов делили на общее число исследованных сегментов).

Для выяснения вопроса и характера поражений коронарного русла, аорты, магистральных и периферических артерий, 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 показателем считали сужение коронарной артерии более 50%.

Всем пациентам исходно через 1 и 3 месяца проводился иммуноферментный анализ (ИФА) крови из периферической вены с целью определения уровня VEGF и основного FGF (bFGF).

Таблица 1. Результаты исходного ЭхоКГ обследования в покое и на стресс-пробе

Показатели	I		II	
	исходно	стресс	исходно	стресс
ОФВ (%)	51,32 ± 1,09	44,96 ± 1,46	46,34 ± 1,07	38,75 ± 0,94
ИНСС	1,37 ± 0,06	1,59 ± 0,09	1,41 ± 0,03	1,71 ± 0,05

Дополнительно нами была сформирована группа здоровых добровольцев (13 мужчин) в возрасте от 41 до 66 (средний возраст 54 ± 6,3) лет. Концентрация bFGF в плазме крови у них составила 1,8 ± 0,5 пкг/мл, VEGF – 25,3 ± 0,3 пкг/мл. В результате проведенных исследований было установлено, что базальный уровень ангиогенных факторов в группе контроля значительно уступает исходному значению в плазме у больных ИБС.

Изучение уровня VEGF и bFGF производилось методом иммуноферментного анализа на микропланшетном анализаторе «Anthos 2020» (Австрия) с помощью набора реактивов фирмы «R&D systems» (Великобритания) для bFGF (чувствительность 0,25 пкг/мл) и реактивов фирмы Cytimmune (США) для VEGF (чувствительность 18,6 пкг/мл).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Excell 2000. Достоверность различий определяли по критерию t Стьюдента и данные считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. При корреляционно-регрессионном анализе использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе обследования (до назначения терапии) средний функциональный класс стенокардии по канадской классификации кардиологов (CCS) в группах составил соответственно 2,8 ± 0,15 и 3,2 ± 0,18, $p^* > 0,05$ (при этом показатель p^* обозначает сравнение значений I и II группы между собой, а показатель p – сравнение значений в каждой группе).

При проведении стресс-ЭхоКГ, которая была выполнена всем больным, положительный результат пробы отмечался в 100% случаях (50 больных). Средний порог толерантности в обеих группах составил 2,04 ± 0,16 и 1,2 ± 0,18 ступень по Bruce ($p^* < 0,05$) соответственно. Время выполнения физической нагрузки в обеих группах составило 4,92 ± 0,43 и 2,98 ± 0,43 мин. соответственно ($p^* < 0,05$). Результаты показателей размеров и сократимости миокарда до и на стресс-тесте представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, по результатам ЭхоКГ-исследования в покое выявлено, что в среднем по группам общая сократительная способность миокарда была снижена и составила в покое 51,32 ± 1,09% и 46,34 ± 1,07% соответственно ($p^* < 0,05$), на высоте нагрузки наблюдается достоверное снижение ОФВ в обеих группах, которая составила 44,96 ± 1,46% и 38,75 ± 0,94% соответственно ($p^* < 0,05$). ИНСС в покое составил 1,37 ± 0,06 и 1,41 ± 0,03 ($p^* < 0,05$) соответственно, а за счет появления новых и усугубления имевшихся зон асинергии, ИНСС после нагрузки увеличился и составил 1,59 ± 0,09 и 1,71 ± 0,05 соответственно ($p^* < 0,05$). Таким образом, обе рассматриваемые группы пациентов имели тяжелую форму коронарной недостаточности с низким порогом ишемии и распространенной зоной риска ишемии.

Исходная концентрация VEGF в I и II группах составила 40,26 ± 4,64 пкг/мл и 35,31 ± 5,53 пкг/мл, соответственно ($p^* > 0,05$), а концентрация bFGF равна 10,86 ± 2,62 пкг/мл и 7,67 ± 2,58 пкг/мл соответственно ($p^* > 0,05$), что сравнительно выше по сравнению с контрольной группой (рисунок 1).

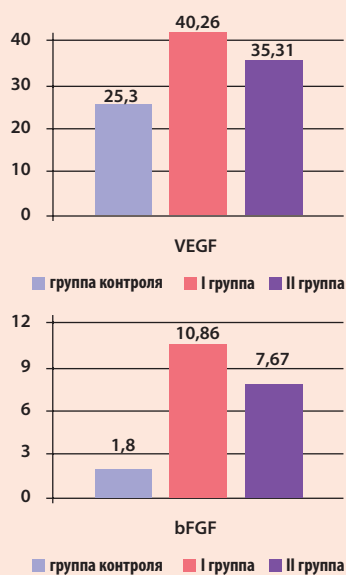


Рисунок 1. Исходная концентрация VEGF и bFGF у пациентов I и II групп

На фоне лечения дипиридамолом через 1 месяц большинство пациентов I группы отметили улучшение субъективного самочувствия. Средний ФК стенокардии по CCS в I группе составил $2,4 \pm 0,13$ ($p < 0,05$), во II группе – $3 \pm 0,12$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$). При приеме дипиридамола у 11 пациентов отмечались некоторые побочные явления (головная боль, гипотензия, тошнота, диарея), которые не требовали специального лечения и прошли через одну неделю его приема.

При проведении стресс-ЭхоКГ средний порог толерантности в I группе составил $2,44 \pm 0,27$ ($p < 0,05$) и во II – $1,4 \pm 0,22$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$). Отмечалось также увеличение времени выполнения физической нагрузки в I группе, которое составило $5,36 \pm 0,55$ мин. ($p < 0,05$) и $3,21 \pm 0,25$ мин. ($p < 0,05$) соответственно ($p^* < 0,05$). Результаты показателей размеров и со-

кратимости миокарда в покое и на стресс-пробе по данным ЭхоКГ в двух группах через 1 месяц лечения дипиридамолом представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, через 1 месяц лечения ОФВ в покое в обеих группах сохранилась сниженной и составила в покое $52,36 \pm 1,01\%$ ($p > 0,05$) и $47,42 \pm 1,31\%$ ($p > 0,05$) соответственно ($p^* < 0,05$), на высоте нагрузки ОФВ равна $51,8 \pm 1,87\%$ ($p > 0,05$) и $38,64 \pm 1,07\%$ ($p > 0,05$) соответственно ($p^* < 0,05$). ИНСС составил в обеих группах в покое $1,25 \pm 0,06$ ($p > 0,05$) и $1,38 \pm 0,04$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$), после нагрузки – $1,4 \pm 0,08$ ($p > 0,05$) и $1,67 \pm 0,04$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$) соответственно, т.е., на высоте нагрузки наблюдалось появление меньшего количества сегментов с асинергией миокарда в I группе по сравнению с II.

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

Концентрация VEGF в I и II группах составила $60,05 \pm 5,68$ пкг/мл ($p < 0,05$) и $51,98 \pm 4,48$ пкг/мл ($p < 0,05$) соответственно ($p^* < 0,05$), а концентрация bFGF – $14,32 \pm 1,29$ пкг/мл ($p < 0,05$) и $10,91 \pm 1,15$ пкг/мл ($p > 0,2$) соответственно ($p^* < 0,05$) (рисунок 2).

На фоне лечения дипиридамолом через 3 месяца средний ФК стенокардии в I и II группе составил $2,16 \pm 0,19$ ($p < 0,001$) и $3 \pm 0,11$ соответственно ($p > 0,05$, $p^* < 0,001$). Таким образом, отмечается достоверное снижение ФК стенокардии у больных I группы, что может свидетельствовать об эффективности

применения дипиридамола у больных без аневризмы ЛЖ.

При проведении стресс-ЭхоКГ средний порог толерантности в I группе составил $2,48$ ($p < 0,05$) и во II – $1,4 \pm 0,22$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$). Время выполнения физической нагрузки в I и II группах также статистически достоверно не изменилось по сравнению с фазой 2 исследования и составило $6,04 \pm 0,53$ мин. ($p < 0,001$) и $3,23 \pm 0,21$ мин. соответственно ($p > 0,05$, $p^* < 0,001$). Результаты ЭхоКГ показателей размеров и сократимости в покое и на стресс-пробе через 3 месяца лечения дипиридамолом представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, ОФВ в I группе составила в покое $52,43 \pm 1,1\%$, что было несколько выше, чем исходно ($p > 0,05$). Тогда как во II группе через 3 месяца лечения ОФВ почти не изменилась и составила $48,35 \pm 1,1\%$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$). На высоте нагрузки в I группе на фоне увеличения общего времени выполнения нагрузки ОФВ составила $52,36 \pm 2,13\%$ ($p > 0,05$), что свидетельствует об улучшении кровоснабжения в ранее гипокинетичных сегментах, о чем позволяет судить также ИНСС, который в I группе в покое равен $1,23 \pm 0,06$ ($p < 0,05$), а после нагрузки – $1,37 \pm 0,08$ ($p < 0,05$). Во II группе на высоте нагрузки отмечалось примерно такое же снижение ОФВ, как и через 1 месяц от начала лечения (ОФВ – $39,75 \pm 1,17\%$, $p > 0,05$, $p^* < 0,05$), ИНСС в покое – $1,37 \pm 0,05$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$), при нагрузке – $1,67 \pm 0,01$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$).

При проведении иммуноферментного анализа отмечалось повышение концентрации VEGF и bFGF в обеих группах по сравнению с исходными значениями. Результаты анализа представлены на рисунке 3.

Таким образом, через 3 месяца от начала исследования концентрация VEGF в обеих группах составила $80,18 \pm 5,93$ ($p < 0,05$) и $64,89 \pm 4,68$ пкг/мл ($p < 0,05$) соответственно ($p^* < 0,05$), а bFGF – $20,42 \pm 2,57$ ($p < 0,05$) и $14,72 \pm$

Применение больших доз дипиридамола безопасно у больных ИБС, при этом у некоторых пациентов в первый месяц лечения могут наблюдаться побочные действия препарата (головная боль, тошнота, диарея, гипотензия), которые не требуют специального лечения.

3,21 пкг/мл ($p > 0,05$) соответственно ($p^* < 0,05$).

Через 3 месяца от начала лечения дипиридамолом пациенты I группы отметили существенное улучшение в своем физическом состоянии, а с учетом результатов, полученных при иммуоферментном анализе и показывающих достоверное увеличение концентрации сосудистых факторов роста (VEGF и bFGF), возможно предположить об активации ангиогенеза у пациентов обеих групп. Повышение уровня сосудистых факторов роста у пациентов с аневризмой ЛЖ, возможно, связано с наличием жизнеспособного миокарда в области аневризмы ЛЖ, также с этим может быть связано незначительное повышение ОФВ при ЭхоКГ и меньшее ее падение на высоте нагрузки, однако небольшой положительный эффект применения дипиридамола у пациентов этой группы свидетельствует о малой активности ангиогенеза в зоне рубцового поражения миокарда, что позволяет нам судить о незначительной клинической эффективности добавления препарата к традиционному лечению больных ИБС с аневризмой ЛЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Дипиридамолом, достаточно известный и широко используемый препарат, применяется в клинической практике с 1959 г. В связи с развитием синдрома коронарного обкрадывания препарат ранее считали опасным для применения у пациентов с ИБС. 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). Интересно отметить, что точкой приложения действия

Таблица 2. Результаты ЭхоКГ обследования в покое и на стресс-пробе через 1 месяц приема дипиридамола

Показатели	I		II	
	исходно	стресс	исходно	стресс
ОФВ (%)	52,36 ± 1,01	51,8 ± 1,87	47,42 ± 1,31	38,64 ± 1,07
ИНСС	1,25 ± 0,06	1,4 ± 0,08	1,38 ± 0,04	1,67 ± 0,04

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

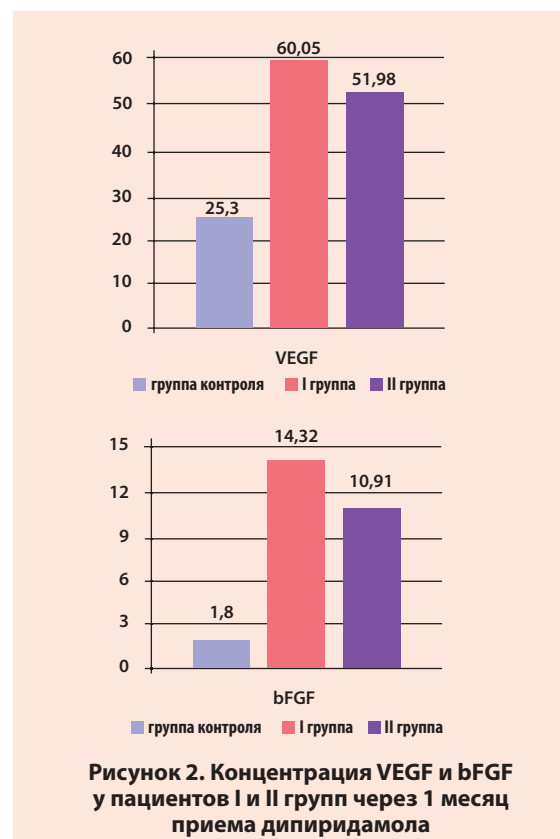
Показатели	I		II	
	исходно	стресс	исходно	стресс
ОФВ (%)	52,43 ± 1,1	52,36 ± 2,13	48,35 ± 1,1	39,75 ± 1,17
ИНСС	1,23 ± 0,05	1,37 ± 0,08	1,37 ± 0,05	1,67 ± 0,01

дипиридамола являются не магистральные коронарные артерии, а интрамуральные артериолы. Этим объясняется феномен «обкрадывания» у больных с коронарным атеросклерозом после применения дипиридамола. Однако синдром коронарного обкрадывания может развиваться только при внутривенном введении препарата в высоких дозах. Использование дипиридамола у пациентов с ИБС хорошо переносится и безопасно, что также доказано результатами нашего исследования, а применение пероральных форм препарата предотвращает развитие этого побочного явления лечения, который может развиваться **только при внутривенном введении** препарата в высоких дозах (2, 6, 12, 16). Наблюдавшиеся у некоторых пациентов побочные эффекты проходили через 1-2 недели без специального лечения.

При длительном приеме препарата может улучшаться коронарный кровоток в областях миокарда, кровоснабжаемых стенозированными коронарными артериями, что подтвердилось исследованиями на крысах и кроликах (13, 20). E. Picano (4) и R. Belardinelli et al. (5) отмечали улучшение перфузии у больных со стабильной стенокардией, оцениваемой при использовании сцинтиграфии и позитронно-эмиссионной томографии миокарда, однако клинического улучшения состояния у больных практически не происходило, как и в результатах

нашего исследования у пациентов II группы.

Возможно, положительное действие препарата связано с preconditionированием миокарда, с прямым эффектом на кардиомиоциты из-за высокого сродства А1-аденозиновых рецепторов (9), также можно предположить, что одним из механизмов терапевтического действия больших доз ди-



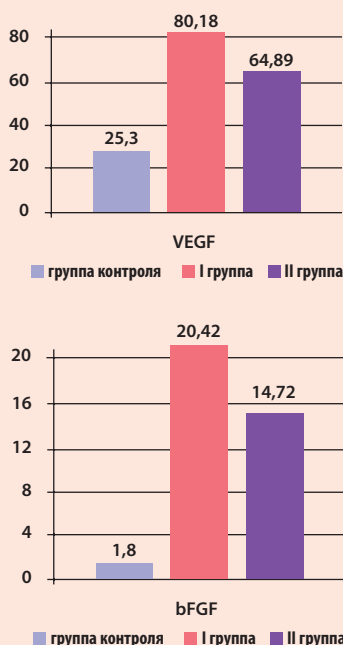


Рисунок 3. Концентрация VEGF и bFGF у пациентов I и II групп через 3 месяца приема дипиридамола

пиридамола является ангиогенез, связанный с накоплением эндогенного аденозина в условиях гипоксии (15, 18).

Аденозин стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток (11, 14), а гипоксия и другие, пока еще мало изученные, факторы способны стимулировать синтез и выделение VEGF, FGF и других (7,8). С этим предположением, возможно, связано достоверное увеличение уровня VEGF и bFGF в нашем исследовании. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования с использованием дипиридамола у пациентов с ИБС.

Выводы

1. Добавление дипиридамола в суточной дозе 300 мг к традиционной антиангинальной терапии способствует улучшению клинической картины заболевания и уменьшению функционального класса стенокардии у больных ИБС. Наиболее значимое улучшение состояния достигается у пациентов с ИБС

младше 60 лет с ОФВ более 50% без аневризмы ЛЖ.

2. Применение больших доз дипиридамола безопасно у больных ИБС, при этом у некоторых пациентов в первый месяц лечения могут наблюдаться побочные действия препарата (головная боль, тошнота, диарея, гипотензия), которые не требуют специального лечения.

3. При использовании дипиридамола у больных без аневризмы ЛЖ в течение 3 месяцев отмечается увеличение порога толерантности к физической нагрузке, увеличение времени выполнения нагрузки (Δ общего времени выполнения нагрузки 1.12 мин.), уменьшение зон асинергии по данным стресс-ЭхоКГ на высоте нагрузки.

4. Дипиридамола стимулирует гуморальную экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста и основного фактора роста фибробластов у больных ИБС, что позволяет косвенно судить об активизации ангиогенеза в гипоперфузированных областях миокарда, находящихся в зоне стенозированной коронарной артерии.

Дипиридамола является эффективным средством в комплексной терапии у больных со стабильной стенокардией без аневризмы ЛЖ на фоне диффузного поражения коронарного русла.

Добавление дипиридамола в суточной дозе 300 мг к традиционной антиангинальной терапии способствует улучшению клинической картины заболевания и уменьшению функционального класса стенокардии у больных ИБС. Наиболее значимое улучшение состояния достигается у пациентов с ИБС младше 60 лет с ОФВ более 50% без аневризмы ЛЖ.

Литература

- Бузиашвили Ю.И., Picano E., Амбатьелло С.Г., Мацкеплишвили С.Т. Ангиогенез как антиишемический механизм. Кардиология. 2000. № 12. С. 82-86.
- Гуревич К.Г., Лобанова Е.Г. Биохимическая фармакология дипиридамола, клиническое применение. Кардиология. 2000. № 12. С. 87-91.
- Николенко Е.Я., Корж А.Н., Лурье С.З. Применение курантила для коррекции реологических нарушений у больных с хронической сердечной недостаточностью. Украинский медицинский вестник. 2000. № 2 (16). С. 41-47.
- 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. European Heart J (2001) 22, 1785-1793.
- Belardinelli R., Belardinelli L., Schryock J.C. Effects of dipyridamole on coronary collateralization and myocardial perfusion in patients with ischemic cardiomyopathy. European Heart J (2001) 22, 1205-1213.
- Castello R., Hidalgo R. Dipyridamole-induced myocardial ischemia (letter). J Am Med Assoc 1988. 259:1179.
- Couffinhal 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.
- 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.
- DiSalvo T.G., Webster M.W.L., Chesebro J.H., Fuster V. Dipyridamole. In: Cardiovascular Drug Therapy. Messeri FH (ed). WB Saunders Co., Philadelphia, 1998; pp. 1451-1464.
- Fisher S., Sharma H.S., Karliczek G.F., 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.
- 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.
- Keitz T.N., Innerfield M., Gitler B., Cooper J.A. Dipyridamole-induced myocardial ischemia. J Am Med Assoc 1987; 257:1515-1516.
- Mall G., Schikora I., Mattfeldt T., Bodle R. Dipyridamole-induced neof ormation of capillaries in the rat heart. Eab Invest 1987; 57; 86-93.
- Memmger C.J., Granger H.J. Mechanisms leading to adenosine-stimulated proliferation of microvascular endothelial cells. Am J Physiol 1990; 258 :H 198-H206.
- Picano E., Michelassi C. Chronic oral dipyridamole as a «nove» antianginal drug: the collateral hypothesis. Cardiovasc Res 1997; 33: 666-670.
- 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.
- Sasayama S. et al. Recent insights into coronary collateral circulation. Circulation. 1992 Mar;85(3): 1197-204.
- Schaper W. Collateral vessel growth in the human heart. Role of fibroblast growth factor-2. Circulation 1996; 94: 600-601.
- Sueishi K. et al. Atherosclerosis and angiogenesis. Its pathophysiological significance in humane as well as in an animal model induced by the gene transfer of vascular endothelial growth factor Ann N Y AcadSci. 1997 Apr 15;811:311-22; 322-4.
- Torning G. Capillary neof ormation in the heart and skeletal muscle during dipyridamole-treatment and exercise. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1982, 72; 369-770.