

Возможность и перспективы применения препарата дипиридамола у пациентов с COVID-19

Бурашникова И. С.¹, Цветов В. М.², Мирзаев К. Б.³, Сычѳв Д. А.³

¹ — Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Казань

² — ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

³ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Аннотация. В настоящее время применение дипиридамола при COVID-19 основывается преимущественно на его антитромботической активности в отсутствие достоверных клинических данных о его эффективности. Решение о применении дипиридамола при COVID-19 должно приниматься индивидуально, с учётом «экспериментального» характера подобного рода терапии.

Ключевые слова: коронавирус; дипиридамола; COVID-19

Для цитирования:

Бурашникова И.С., Цветов В.М., Мирзаев К.Б., Сычѳв Д.А. Возможность и перспективы применения препарата дипиридамола у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.хх-хх. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-92-95

Current and future use of dipyridamole in patients with COVID-19

Burashnikova IS¹, Tsvetov VM², Mirzaev KB³, Sychev DA³

¹ — Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Kazan

² — Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

³ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. Current use of dipyridamole in COVID-19 is mainly based on its antithrombotic activity, since there is no robust clinical effectiveness data. The decision to use dipyridamole in COVID-19 should be individualized, considering the experimental nature of this treatment.

Keywords: coronavirus, dipyridamole; COVID-19

For citations:

Burashnikova IS, Tsvetov VM, Mirzaev KB, Sychev DA. Current and future use of dipyridamole in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:92-95. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-92-95

Введение

Дипиридамола (код АТХ: В01АС07) — вазодилатирующее средство. Является антагонистом эндогенного агреганта аденозиндифосфата (АДФ), ингибирует фосфодиэстеразу, при этом снижается освобождение из тромбоцитов активаторов агрегации — тромбоксана, АДФ, серотонина и др., увеличивает синтез простаглицлина P_gI₂ эндотелием сосудистой ткани, что препятствует агрегации тромбоцитов. Зарегистрирован в Российской Федерации для лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения (по ишемическому типу), дисциркуляторной энцефалопатии, профилактики артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактики

плацентарной недостаточности; тромбоэмболии после протезирования клапанов сердца, в комплексной терапии нарушений микроциркуляции любого генеза [1], а также для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ. В других странах, например, Беларуси [2], США [3], показание для лечения и профилактики вирусных инфекций не зарегистрировано.

Возможность применения у пациентов с COVID-19

Предпосылками к применению дипиридамола при COVID-19, в патогенезе которого большую роль играют повреждения эндотелия и гиперкоагуляция [4], а также так называемое «тромбовоспаление» [5], являются его антитромботическая, противовоспалительная

тельная, антиоксидантная и сосудорасширяющая активность [6—10], иммуномодулирующее [1, 11], антифибротическое [12], кардиопротективное действие [13], способность улучшать почечную функцию [14, 15], а также противовирусная активность в отношении вируса гриппа А [16, 17], менговируса [18], вируса простого герпеса [19], ВИЧ [20], ОРВИ [21—23], продемонстрированная как в лабораторных условиях, так и в клинике, в том числе у детей [24].

Возможный механизм противовирусного действия в отношении SARS-CoV-2 — неспецифический иммунитет (индукция ИФН- α и - γ) [1], связывание протеазы Mpro SARS-CoV-2 с последующим подавлением репликации вируса, стимуляция ответа на ИФН I типа *in vitro* [25].

Нами обнаружено одно клиническое исследование (КИ) эффективности дипиридамола при лечении COVID-19. В многоцентровом параллельном рандомизированном контролируемом КИ с участием 31 пациента с COVID-19 [26] применялся дипиридамола в сравнении с контролем. Добавление дипиридамола в дозе 150 мг/сут в течение 14 дней к стандартной терапии (рибавирин 500 мг каждые 12 ч, метилпреднизолон натрия сукцинат по 40 мг 4 р/д) статистически значимо не влияло на частоту клинического излечения и ремиссии у пациентов с лёгким и тяжёлым течением заболевания (отношение шансов 23,75; $p=0,06$). 7 из 8 (87,5 %) пациентов с тяжёлым течением, получавших дипиридамола, вылечились и были выписаны, 1 пациент (12,5 %) находился в клинической ремиссии. В группе контроля 4 из 12 (33,3 %) тяжёлобольных пациента были выписаны, 2 (16,7 %) пациента в стадии ремиссии, 2 (16,7 %) пациента скончались. Среднее время выявления вирусной РНК (качественным методом) сократилось на 1,6 дня по сравнению с контролем. Уровень D-димера исходно был повышен у 50 % тяжёлобольных пациентов в группе дипиридамола и у 42 % в группе контроля. В динамике уровень D-димера снизился в группе дипиридамола, при росте в группе контроля ($p<0,05$), увеличился уровень лимфоцитов и тромбоцитов (ns). У всех пациентов в группе лечения наблюдалось улучшение картины на компьютерной томограмме, в группе контроля у 1 пациента из 12 наблюдалось прогрессирование. Из двух критически больных пациентов, получавших дипиридамола, один мужчина 70 лет, с гипоксией и полиорганной дисфункцией при поступлении, высоким уровнем D-димера 16,2 мг/л, лимфопенией $0,37 \times 10^9$ /л, стабильно низкой сатурацией кислорода скончался через 5 дней после начала приёма. Второй пациент, также с низкой сатурацией кислорода и высоким уровнем D-димера (8,83 мг/л) на момент подачи рукописи находился в стационаре в ремиссии. Авторы считают, что дипиридамола должен быть назначен до перехода в критическое состояние.

Дипиридамола включён в Протокол лечения COVID-19 Медицинского центра МГУ в базовую схему лечения госпитализированных пациентов средней и тяжёлой степени, а также амбулаторных пациентов лёгкой и средней тяжести в комплексной терапии. Режим назначения дипиридамола — по 75 мг 2 р/д в 1й день, далее по 150 мг 2 р/д [27].

Безопасность дипиридамола

Согласно инструкции по медицинскому применению, при использовании терапевтических доз побочные эффекты обычно не выражены и носят преходящий характер, исчезают при длительном применении препарата [1]. Возможны тахикардия, брадикардия, «приливы» крови к лицу, гипотензия; синдром коронарного обкрадывания (при дозе более 225 мг/сут), диспепсия; тромбоцитопения, кровоточивость, слабость, головокружение, шум в голове, головная боль, мигрень, ощущение заложенности уха, артрит, миалгия, ринит, аллергические реакции. Дипиридамола противопоказан при тяжёлой сердечно-сосудистой патологии, тяжёлых нарушениях сердечного ритма; тяжёлой артериальной гипертензии; артериальной гипотензии, коллапсе; ХОБЛ; склонности к кровотечениям; печёночной и/или почечной недостаточности; гиперчувствительности к компонентам препарата; непереносимости фруктозы, лактозы, дефиците сахаразы/изомальтазы, лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции; у детей до 12 лет. Применение препарата при беременности и лактации возможно, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка.

Заключение

1. Существуют теоретические предпосылки к применению дипиридамола в лечении пациентов с COVID-19 в качестве патогенетического средства в связи с широким спектром фармакологической активности (антитромботической, противовоспалительной, антифибротической). Имеются данные об активности дипиридамола против SARS-CoV-2 *in vitro*.
2. На сегодня опубликованы результаты одного рандомизированного контролируемого КИ дипиридамола с небольшим числом пациентов, показавшего его положительное влияние при COVID-19 на снижение уровня D-димера, а также запланировано проведение ещё 4 КИ.
3. Дипиридамола имеет противопоказания к применению и побочные эффекты, связанные преимущественно с риском кровоточивости и вазодилатирующими эффектами, а также множественные лекарственные взаимодействия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Бурашникова И.С. — написание текста; Цветов В.М., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бурашникова Ирина Сергеевна

ORCID ID: 0000-0002-8511-5696

SPIN-код: 4185-1810

к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Казань

Цветов Виталий Михайлович

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN-код: 3202-7659

к. м. н., врач — клинический фармаколог ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, Челябинск

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Burashnikova Irina S.

ORCID ID: 0000-0002-8511-5696

SPIN code: 4185-1810

Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of clinical pharmacology and pharmacotherapy Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Kazan

Tsvetov Vitaly M.

ORCID ID: 0000-0003-4810-2295

SPIN code: 3202-7659

Candidate of Medical Sciences, Doctor — Clinical Pharmacologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Russia, Chelyabinsk

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Sychev Dmitry A.

Corresponding author

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Дипиридамо́л. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/ N013897/01-280312>
2. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/3733_99_04_09_14_15_20_s.pdf
3. <https://www.drugs.com/ppa/dipyridamole.html>
4. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. COVID-19 — navigating the uncharted. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1268-1269. DOI: 10.1056/NEJMe2002387
5. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Jul;18(7):1559-1561. DOI: 10.1111/jth.14849
6. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res.* 2014 Sep;87:144-50. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.05.008
7. Kim HH, Liao JK. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Mar;28(3):s39-42. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160226
8. Guo S, Stins M, Ning M, Lo EH. Amelioration of inflammation and cytotoxicity by dipyridamole in brain endothelial cells. *Cerebrovasc Dis.* 2010 Aug;30(3):290-296. DOI: 10.1159/000319072
9. Renvert S, Lindahl C, Roos-Jansåker AM, Lessem J. Short-term effects of an anti-inflammatory treatment on clinical parameters and serum levels of C-reactive protein and proinflammatory cytokines in subjects with periodontitis. *J Periodontol.* 2009 Jun;80(6):892-900. DOI: 10.1902/jop.2009.080552
10. Macatangay B, Jackson E, Abebe K et al. A randomized, placebo-controlled, pilot clinical trial of dipyridamole to decrease human immunodeficiency virus-associated chronic inflammation. *J Infect Dis.* 2020 Apr 27;221(10):1598-1606. DOI: 10.1093/infdis/jiz344
11. Galabov AS, and Mastikova M. Dipyridamole induces interferon in man. *Biomed Pharmacother.* 1984;38(8):412-3.
12. Insel PA, Murray F, Yokoyama U et al. cAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis. *Br J Pharmacol.* 2012 May;166(2):447-56. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01847.x

13. Sanada S, Asanuma H, Koretsune Y et al. Long-term oral administration of dipyridamole improves both cardiac and physical status in patients with mild to moderate chronic heart failure: a prospective open-randomized study. *Hypertens Res.* 2007 Oct;30(10):913-919. DOI: 10.1291/hypres.30.913
14. Kuo K, Hung S, Tseng W et al. Dipyridamole decreases dialysis risk and improves survival in patients with pre-dialysis advanced chronic kidney disease. *Oncotarget.* 2017 Aug 3;9(4):5368-5377. doi: 10.18632/oncotarget.19850
15. Lee G, Choong H, Chiang G, Woo K. Three-year randomized controlled trial of dipyridamole and low-dose warfarin in patients with IgA nephropathy and renal impairment. *Nephrology.* 1997;3(1):117-121. DOI:10.1111/j.1440-1797.1997.tb00201.x
16. Tonew E, Indulen MK, Dzeguze DR. Antiviral action of dipyridamole and its derivatives against influenza virus A. *Acta Virol.* 1982 May;26(3):125-9.
17. Kuzmov K, Galabov AS, Radeva K et al. Epidemiological trial of the prophylactic effectiveness of the interferon inducer dipyridamole with respect to influenza and acute respiratory diseases. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1985 Jun;(6):26-30.
18. Fata-Hartley CL, Palmenberg AC. Dipyridamole reversibly inhibits mengovirus RNA replication. *J Virol.* 2005 Sep;79(17):11062-70. DOI: 10.1128/JVI.79.17.11062-11070.2005
19. Tenser RB, Gaydos A, Hay KA. Inhibition of herpes simplex virus reactivation by dipyridamole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Dec;45(12):3657-9. DOI: 10.1128/AAC.45.12.3657-3659.2001
20. Szebeni J, Wahl SM, Popovic M et al. Dipyridamole potentiates the inhibition by 3'-azido-3'-deoxythymidine and other dideoxynucleosides of human immunodeficiency virus replication in monocyte-macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989 May;86(10):3842-6. DOI: 10.1073/pnas.86.10.3842
21. Kozhukharova MS, Slepishkin AN, Radeva KHT et al. Evaluation of dipyridamole efficacy as an agent for preventing acute respiratory viral diseases. *Vopr Virusol.* May-Jun 1987;32(3):294-7
22. Hu X, Wang X. Treatment of viral upper respiratory tract infection in children with dipyridamole. *Chin J Hosp Pharm.* 15 (1995), p. 401
23. Sui Y. Clinical observation of 45 cases of upper respiratory tract infection treated with dipyridamole. *Publ Med Forum Mag.* 18 (2014), pp. 4360-4361
24. Xie H. Efficacy of dipyridamole in the treatment of 116 children with acute upper respiratory tract infections. *Chin J Sch Doct.* 24 (2010), p. 921.
25. Liu X, Li Z, Liu S et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction. *Medrxiv.* Posted February 29, 2020. DOI:10.1101/2020.02.27.20027557
26. Liu X, Li Z, Liu S et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B.* 2020 Jul;10(7):1205-1215. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.04.008
27. Протокол лечения COVID-19 медицинского центра МГУ. [COVID-19 treatment Protocol at MSU medical center. (In Russ).]. Доступно по: <http://mc.msu.ru/protokol-COVID-MNOC.pdf>

Материал подготовлен: 27.06.2020 г.