

Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций

Е.Н.Карева✉

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В обзоре приведены современные сведения о молекулярных механизмах антиагрегантного, сосудорасширяющего, ангиопротекторного, противотромботического и иммуномодулирующего действия дипиридамола. Представлены данные отечественных исследований, посвященные испытанию эффективности и безопасности применения дипиридамола (Курантила) в профилактике острых респираторных вирусных инфекций и лечении рецидивирующих стрессиндуцированных оппортунистических инфекционных заболеваний, в которых показано, что дипиридапол является эффективным препаратом комплексного действия с хорошим профилем безопасности и способностью оказывать положительное действие на сосуды при метаболических нарушениях у пациентов с отягощенным анамнезом, позволяет проводить эффективную профилактику острых респираторных вирусных инфекций у пациентов групп высокого риска.

Ключевые слова: дипиридапол, молекулярные механизмы действия, профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций, органопротекторное действие, пациенты группы высокого риска.

✉elenakareva@mail.ru

Для цитирования: Карева Е.Н. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 80–87.

Features of the pharmacological actions and the use of dipyridamole in the prevention and treatment of viral infections

E.N.Kareva✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

The review presents recent data on the molecular mechanisms of antiplatelet, vasodilatory, angioprotective, antifibrotic and immunomodulatory effects of dipyridamole. The data of national studies on testing the effectiveness and safety of dipyridamole (Curantyl) in the prevention of acute respiratory viral infections and in the treatment of recurrent stress-induced opportunistic infections, which have shown that dipyridamole is an effective drug complex action with a good safety profile and the ability to have a positive effect on vessels in metabolic disorders in patients with a history of history, enables effective prevention of acute respiratory viral infections in patients at high risk.

Key words: dipyridamole, molecular mechanisms of action, prevention and treatment of acute respiratory viral infections, organ-action, high-risk patients.

✉elenakareva@mail.ru

For citation: Kareva E.N. Features of the pharmacological actions and the use of dipyridamole in the prevention and treatment of viral infections. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 80–87.

Самым распространенным инфекционным заболеванием является острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Число осложнений при ОРВИ, особенно при гриппе, достигает 20–30% в период эпидемий. Основные причины осложнений – нарушение функционирования иммунной системы организма со снижением антибактериальной резистентности и присоединением бактериальной инфекции у пациентов группы высокого риска. Этиотропная противовирусная терапия существует только для лечения гриппа: ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир), блокаторы M₂ белка (адамантаны) и ингибиторы фузии (умифеновир). При остальных вариантах ОРВИ используют препараты патогенетического и симптоматического видов действия.

Лучшим способом борьбы с осложнениями ОРВИ является профилактика самого заболевания. Не допустить развития инфекции можно с помощью направленной активации одного из самых древних механизмов защиты организма – системы интерферонов (ИФН). ИФН – это семейство белков местной регуляции, которые способны активировать внутриклеточные процессы и межклеточные взаимодействия, обеспечивающие устойчивость организма к вирусным инфекциям, усиливающие врожденный и приобретенный иммунный ответ, модулирующие процессы развития и гибели неизмененных и опухолевых клеток. Резистентность организма к вирусным инфекциям и ряду других заболеваний во многом зависит от активности генов ИФН. Эффекты ИФН непрямы – активация ИФН специфических рецепторов вызывает каскад клеточных про-

цессов, приводящих к индукции генов, кодирующих синтез множества белков, которые и обеспечивают противовирусные эффекты, противоопухолевое и антипролиферативное действие ИФН. Индуцируемые ИФН белки включают: ферменты, рецепторы, транспортеры, цитокины, хемокины и другие факторы. Продукция ИФН клетками является преходящей, временной – «молчащие» в норме гены ИФН индуцируются под действием продуктов вирусного и микробного происхождения и химических индукторов (высоко- и низкомолекулярных).

Для профилактики ОРВИ часто применяют препараты ИФН, индукторов ИФН и других иммуномодуляторов. Популярные препараты ИФН с фармакологической точки зрения имеют ряд недостатков, важнейшим из которых является проблема биодоступности (это не касается инъекционных ИФН, но такой способ введения для профилактики ОРВИ не используется). Достаточно крупная пептидная молекула ИФН при приеме внутрь разрушится и потеряет свойства, а при местном применении – не сможет преодолеть тканевые барьеры. Тем не менее местное применение ИФН имеет право на существование, так как в слизистой они стимулируют местный иммунитет, тем самым укрепляют защиту потенциальных ворот инфекции.

Более востребованным классом препаратов для профилактики вирусных инфекций являются низкомолекулярные индукторы ИФН, которые можно принимать внутрь. Проблемой медикаментозной профилактики и лечения ОРВИ является то, что пациентам группы высокого риска, т.е. особенно нуждающимся в лекарствах, часто противо-

показаны лекарственные средства, входящие в стандарты лечения. В частности, к группе риска тяжелого и осложненного течения гриппа относятся беременные женщины, пациенты с избыточной массой тела и сахарным диабетом, пациенты старшей возрастной группы, дети. Поэтому среди индукторов ИФН особое место занимает дипиридамо́л – хорошо изученный препарат, обладающий благоприятным профилем безопасности, который широко применяется в клинической практике как антиагрегант, вазодилатор и индуктор ИФН. Для проявления ИФН-индуцирующей активности дипиридамо́л необходимо вводить в значительно меньших дозах (в 4–8 раз меньших, чем общепринятые терапевтические) по специальной схеме, принятой для большинства низкомолекулярных индукторов ИФН (1 раз в неделю). Для дипиридамо́ла характерны: высокая интерферогенная активность, отсутствие токсичности, возможность многократного введения, обеспечивающая продолжительный ИФН-индуцирующий эффект, удобный способ применения (внутрь), стабильность при длительном хранении, экономичность (К.Кузмов, 1985). Курантил® (дипиридамо́л) – 2,2',2'',2'''-[4,8-ди(пиперидин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2,6-диил]динитрило]тетраэтанол (ООО «Берлин Хем/Менарини», Германия). Выпускается в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 25 мг и 75 мг.

Механизмы действия дипиридамо́ла

Молекулярные механизмы действия дипиридамо́ла включают проаденозиновое и антиоксидантное действие, ингибирование фосфодиэстеразы (ФДЭ), транскрипционные эффекты (P.Balakumar, 2014); рис. 1.

Фармакологические эффекты дипиридамо́ла

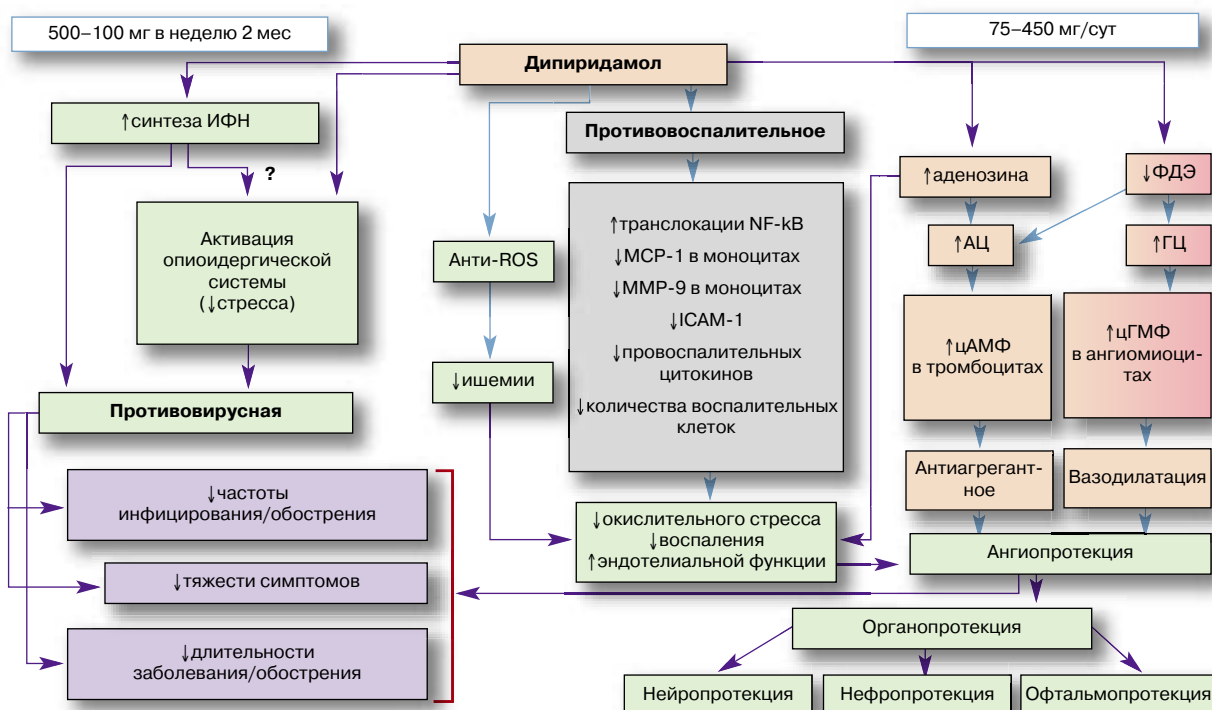
1. Антиагрегантный эффект дипиридамо́ла

Антиагрегантный эффект связан с несколькими событиями. Во-первых, дипиридамо́л вызывает повышение концентрации в ткани аденозина за счет торможения обратного захвата аденозина клетками (транспортер нуклеозидов ENT1) и блокады его катаболизма – аденозин-

дезаминазы (P.Gresele, 1986; P.Ferrandon, 1994; C.Wang, 2013). Аденозин проявляет свойства ингибитора тромбоцитов (через A_{2A} -рецепторы стимулирует аденилатциклазу – АЦ). Во-вторых, в тромбоцитах человека дипиридамо́л усиливает оксид азота – NO/циклический гуанозинмонофосфат – цГМФ-сигнал и его последствия, такие как фосфорилирование серина 239 VASP, ингибирование тромбоксан-синтазы и секреции серотонина (B.Aktas, 2003). В-третьих, происходит ингибирование внутриклеточного фермента ФДЭ – неселективное в высоких дозах и селективное – ФДЭ 5-го типа (цГМФ) и ФДЭ 8-го типа (циклический аденозинмонофосфат – цАМФ) – в терапевтических (V.Ahn, 1989; S.Francis, 2011), отвечающих за расщепление циклических нуклеотидов. Накопление цГМФ и цАМФ в клетке (тромбоците) вызывает снижение концентрации свободных ионов Ca^{2+} , в результате чего не полимеризуются сократительные белки (микротрубочки и микрофиламенты), что абсолютно необходимо для транспорта к мембране рецепторосом и экспозиции на поверхности клетки рецепторов IIb/IIIa (собственно активации тромбоцитов). Кроме всего прочего, дипиридамо́л непосредственно стимулирует высвобождение простациклина PGI_2 клетками эндотелия (V.Costantini, 1990), в отличие от ацетилсалициловой кислоты, которая тормозит его продукцию. Это послужило основанием для совместного применения ацетилсалициловой кислоты с Курантилом в профилактическом режиме при угрозе образования тромбов (T.Lenz, 2000).

NO и PGI_2 ингибируют активацию тромбоцитов путем повышения уровня циклических нуклеотидов с последующей стимуляцией цАМФ- и цГМФ-зависимых протеинкиназ (ПК-A и ПК-G), фосфорилированию с их помощью ряда протеинов тромбоцитов и снижению: а) уровня внутриклеточного Ca^{2+} ; б) связывания фибриногена со своими рецепторами (IIb/IIIa); в) адгезии тромбоцита к коллагену и агрегации (J.Geiger, 1994; U.Schwarz, 2001). Оба эндогенных медиатора (NO и PGI_2) имеют эндотелиальное происхождение, и поэтому при эндотелиальной дисфункции повышается активность тромбоцитов.

Рис. 1. Дозозависимые механизмы действия дипиридамо́ла (по P.Balakumar, 2014).



Примечание. ROS (reactive oxygen species) – активные формы кислорода, MCP-1 – протеин хемотаксиса моноцитов-1, ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1-го типа, ГЦ – гуанилатциклаза.

Таблица 1. Сосудистые эффекты дипиридамола (по Н.-Н. Kim, 2008)

Клетки	Механизм
Эндотелиоциты	↑цГМФ и NO-сигнала ↑продукции PGI ₂ ↓тромбообразования ↓окислительного стресса ↓воспаления ↑ангиогенеза
Ангиомиоциты	↓миграции и пролиферации ↓ROS ↑вазорелаксации
Тромбоциты	↓реактивности через ↑уровня аденозина ↓агрегации через ↑уровня внутри клетки цАМФ и цГМФ ↓секреции растворимого лиганда CD40 ↑стабилизации тромбоцитарных мембран
Моноциты/макрофаги	↓взаимодействия тромбоцит-моноцит ↓экспрессии и секреции MMP-9 ↓секреции MCP-1 ↓секреции ИЛ-8
Воспаление	↓уровня СРБ ↓адгезии лейкоцитов на эндотелиоциты ↓экспрессии CD40/CD40L
Другие эффекты	↓окисления липопротеидов низкой плотности ↑уровня аденозина в плазме ↑перфузии
Примечание. СРБ – С-реактивный белок.	

Влияние дипиридамола на свертывающую систему крови наряду с антиагрегантным эффектом включает и профибринолитическое действие. Показано, что дипиридамола в терапевтическом диапазоне доз стимулирует продукцию тканевого активатора плазминогена (tPA) в капиллярах мозга на посттранскрипционном уровне (J.Kim, 2005).

2. Действие дипиридамола на сосуды (табл. 1)

Сосудорасширяющее действие. Снижение уровня Ca²⁺ происходит и в ангиомиоцитах в результате аденозинового и анти-ФДЭ-эффектов дипиридамола, что закономерно сопряжено с расслаблением мышечной клетки. В артериях мозга выявлена прямая блокада дипиридамолом кальциевых каналов (T.Saino, 2008).

Стимуляция ангиогенеза. Дипиридамола увеличивает концентрацию внеклеточного аденозина, который через собственные рецепторы A_{2A} стимулирует синтез и секрецию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) макрофагами, тем самым обеспечивает образование новых капилляров в сердце (I.Ernens, 2010).

Ангиопротекция. Дипиридамола предотвращает накопление S-аденозилгомоцистеина в ангиомиоцитах, таким образом защищает сосуды от гомоцистеинассоциированных осложнений (C.Wang, 2013; A.Kam, 2015).

Улучшение микроциркуляции. Дипиридамола влияет на реологические свойства крови, повышает деформируемость (эластичность) эритроцитов и ингибирует пролиферацию венозных и артериальных гладкомышечных клеток (S.Zhuplatov, 2006; Н.-Н.Kim, 2008).

3. Влияние на иммунитет

Иммуномодулирующее действие. Влияние дипиридамола на иммунитет зависит от дозы и схемы применения. Так, в значительно меньших дозах, чем те, что требуются для проявления антиагрегантного и вазодилатирующего эффектов, Курантил® способен стимулировать синтез ИФН. Данный эффект выражен сильнее у пациентов с дефицитом продукции ИФН (Г.А.Барышников, 2007). При этом на другие параметры иммунитета дипиридамола оказывает тормозящее влияние. Так, трехдневное введение дипиридамола вызывает снижение экспрессии генов интерлейкина (ИЛ)-10, TLR1 и TLR3 в

Таблица 2. Фармакологические эффекты и механизмы действия дипиридамола

Активность	Эффект	Возможный механизм	Ссылки
Антипролиферативная	Арест клеточного цикла, метастазирования	↑уровня miR-140-star, miR-1937b, miR-140, miR-1937a, miR-455, miR-214, miR-1274a и miR-351	S.Francis, 2011; Ch.Wang, 2013
Антиоксидантная	Антиоксический	Ловушка радикалов, ингибирование активных форм кислорода	M.Hsieh, 2010; A.Barzegar, 2012; M.Ciacciarelli, 2014; M.Ciacciarelli, 2015
Противовоспалительная	↓провоспалительных цитокинов ↓хемокинов ↓MMP-9 ↓циклооксигеназы-2 ↓адгезии нейтрофилов к эндотелию	Торможение транслокации p65 субъединицы NF-κB в ядро	A.Weyrich и соавт., 2005; M.Massaro, 2013
Антиагрегантная	Ингибирование активации и агрегации тромбоцитов	Ингибирование p38 MAPK-сигнального пути и активация NO/цГМФ-зависимого ингибирования фосфолипазы C и активации ПК-C	C.Wang, 2013
Неоангиогенез	Ростовые факторы (VEGF) Миграция, инвазия	Аденозин через A _{2A} -рецепторы стимулирует секрецию VEGF макрофагами	I.Ernens, 2010
Метаболическая	↓глюкозы в крови на 30% на 7-е сутки лечения у мышей с экспериментальным сахарным диабетом	Улучшение тканевой перфузии, антиоксидантная активность восстанавливает NO-биодоступность в тканях при сахарном диабете	Ch.Pattillo, 2010
Нейропротекторная	Предотвращение апоптоза нейронов и гиперактивации астроцитов	Дипиридамола (1–5 М) снижает гибель клеток эндотелия сосудов мозга человека и уровень экспрессии ICAM-1 и MMP-9 в модели кислородо-, глюкозодефицитного инсульта	D.Lana, 2014 (Sh.Guo, 2010)
Нефропротекторная	↓выраженности диабетической нефропатии у крыс (20 мг/кг перорально, 4 нед)	Остеопонтин? Фибробласты?	P.Balakumar, 2014
Ангиопротекторная	↓накопления в клетке S-аденозилгомоцистеина	↑MEK/ERK, торможение нуклеозидного транспорта	A.Kam, 2015
Антистрессорная	Индукция ИФН	Повышение продукции мет-энкефалина	К.Г.Гуревич, 2000
Примечание. MAPK – митогенаактивируемая протеинкиназа.			

2,73, 2,07 и 1,6 раза соответственно; $p \leq 0,05$ (Ch.Pattillo, 2010).

Противовоспалительное действие. Дипиридамо́л тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-2 и фактор некроза опухоли α – ФНО- α), преимущественно замедляя транслокацию p65 субъединицы ядерного фактора κB (NF- κB) в ядро (V.Kyttaris, 2011; M.Massaro, 2013). В настоящее время проходит II фаза клинического испытания по применению дипиридамо́ла в лечении ревматоидного артрита в монорежиме и комбинации с глюкокортикостероидами.

Цитостатическое (противоопухолевое) и антиметастатическое действие. Дипиридамо́л тормозит экспрессию матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), участвующей в механизмах метастазирования опухолевых клеток и сурвивина, а также повышает цитотоксическую активность TRAIL (апоптозиндуцирующего ФНО-зависимого лиганда) по отношению к опухолевым клеткам (A.Goda, 2008). В настоящее время проходят клинические исследования II фазы по применению дипиридамо́ла в комплексном лечении рака яичников и рака поджелудочной железы. Важным свойством дипиридамо́ла является его способность тормозить активность MDR – белка, ответственного за развитие резистентности к химиотерапии.

Анализ экспрессии микро-РНК в ткани опухоли молочной железы в эксперименте показал, что дипиридамо́л влияет на уровень 53 микро-РНК. В частности, показано увеличение под действием дипиридамо́ла уровня miR-140-star, miR-1937b, miR-140, miR-1937a, miR-455, miR-214, miR-1274a и miR-351. Повышение количества miR-31 тесно коррелирует со снижением метастазирования опухолей у животных на фоне терапии дипиридамо́лом. Противоопухолевым потенциалом обладают также miR-140, miR-1274a (Ch.Wang, 2013). Эти результаты указывают на то, что дипиридамо́л обладает химиопрофилактической активностью против рака молочной железы и его метастазирования. Некоторые из микро-РНК не были ранее выявлены как маркеры при раке молочной железы и могут служить новыми молекулярными мишенями для химиопрофилактики.

4. Антифибротическое действие

Дипиридамо́л ослабляет каскад реакций ERK1/2 в фибробластах (перитонеальных мезотелиоцитах) человека через цАМФ–ПК-А-путь и нарушает ответ клеток на тромбоцитарный фактор роста (PDGF), тем самым задерживает клеточный цикл мезотелиоцитов в фазе перехода G1/S, предотвращая расщепление p27Kip1 и фосфорилируя белок клеточного цикла pRB (K.-Y.Hung, 2001). Данный эффект открывает возможность использования дипиридамо́ла в качестве антифибротического средства. Дипиридамо́л в эксперименте снижает секрецию остеопонтина гладкомышечными клетками аорты, стимулированную высоким уровнем глюкозы в эксперименте (M.Hsieh, 2010).

Таким образом, дипиридамо́л благодаря своим уникальным свойствам в состоянии остановить прогрессирование органических проявлений нарушений метаболизма, атеросклероза, канцерогенеза и т.п. (W.Schaper, 2005). Основные фармакологические эффекты и механизмы действия дипиридамо́ла приведены в табл. 2.

Дипиридамо́л – индуктор ИФН

В экспериментах in vivo и in vitro доказана ИФН-индуцирующая, противовирусная, антиметастатическая, антипролиферативная и иммуномодулирующая активность Куранти́ла; см. табл. 2 (С.С.Григорян, 1987; Е.О.Федоровская, 1989).

Дипиридамо́л после однократного введения вызывает значительное повышение уровня ИФН в крови и тканях, которое сопутствует противовирусному эффекту препарата при экспериментальном инфицировании животных вирусами гриппа и вирусом простого герпеса (A.Galabov, 1983, 1984).

Курантил® стимулирует продукцию сывороточного ИФН у людей. Лимфоциты человека под влиянием Курантила продуцируют ИФН, активность которого коррелирует с антивирусным состоянием лимфоцитов, в них в течение 24–72 ч после «отмывки» от препарата практически полностью отсутствует репродукция тест-вируса – вируса вежиккулярного стоматита (С.С.Григорян, 1992).

Профилактика гриппа и других ОРВИ

Результаты эпидемиологических испытаний Курантила в профилактике гриппа и ОРВИ.

Схемы применения Курантила (А.Галабов, 1982):

- У взрослых внутрь – 1 раз в 7 дней в дозе 100 мг (2 раза по 2 таблетки 25 мг с интервалом 2 ч) в течение 8 нед.
- У детей школьного возраста – по 50 мг (2 таблетки 25 мг) 1 раз в 7 дней в течение 8 нед.
- У детей дошкольного возраста – по 1 таблетке 25 мг 1 раз в 7 дней в течение 8 нед.

В клиническое испытание были включены 1576 взрослых (980 – основная группа, 596 – контроль); 405 детей школьного возраста (202 vs 203) и 264 ребенка дошкольного возраста (134 vs 130). Исследование проведено в период сезонного подъема ОРВИ и эпидемии гриппа при смешанной циркуляции старых и новых штаммов 2 подтипов вируса гриппа А – А(Н3N2) и А(Н1N1) и более низкой циркуляции гриппа В и С, а также аденовирусов, респираторно-синцитиального вируса, вирусов парагриппа и коронавируса. Индекс эффективности профилактического применения препарата Курантил® в среднем составил 2,16 и 1,73 во взрослых и детских коллективах соответственно, в зависимости от сроков проведения профилактики (К.Кузмов, 1985).

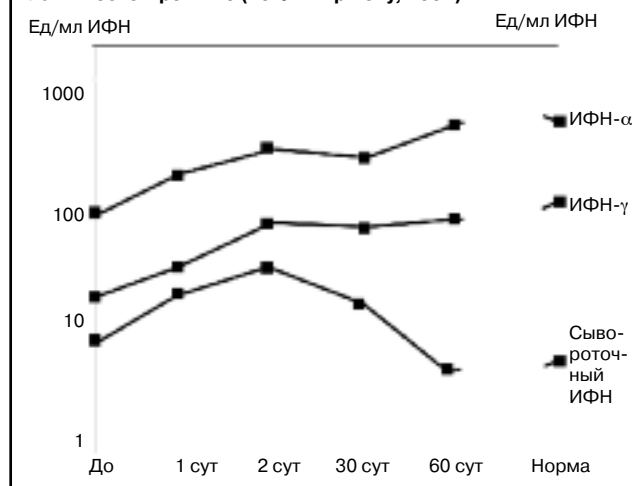
В последующих исследованиях, которые были проведены на предприятиях Москвы в разные годы эпидемии гриппа и сезонного подъема ОРВИ, Курантил® применяли по схеме 50 мг внутрь (2 таблетки 25 мг) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 нед (А.Н.Слепушкин, 2000). Суммарное число участников испытаний составило 4559 (2234 человека – основная группа). По результатам учета заболеваемости в основной и контрольных группах в среднем во всех исследованиях профилактическое применение препарата Курантил® по приведенной схеме снизило суммарное количество зарегистрированных случаев гриппа и ОРВИ в 2,66 раза. Наилучший защитный эффект Курантила был выявлен у лиц групп риска, у которых профилактический курс препарата сократил заболеваемость практически в 5 раз (индекс эффективности 4,81). Данное наблюдение может быть связано с тем, что экспрессия А₂-аденозиновых рецепторов типа А и В в тромбоцитах стимулируется окислительным стрессом и сопутствующими патологическими процессами: атеросклероз, старение (Н.Н.Джонстон-Сох, 2011). Следовательно, плотность этих рецепторов (чувствительность к терапии) высока в клетках пациентов группы риска.

Побочные эффекты препарата Курантил® при использовании в профилактическом режиме не зарегистрированы.

Влияние препарата Курантил® на интерфероновый статус

Так как к группе риска по осложнениям гриппа относятся пациенты старшей возрастной группы, особый научный интерес представляют сведения о влиянии Курантила на интерфероновый статус лиц данной категории. Оказалось, что большинство пациентов 50–75 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе отличаются недостаточностью интерфероновой системы (Ф.И.Ершов, 2004). Курантил® в профилактическом режиме (0,05–7–4/6) стимулировал выработку ИФН в 75–83,3% случаев уже после 1–2-го приема препарата, нормализуя интерфероновый статус пациентов (рис. 2) и повышая их со-

Рис. 2. Показатели интерфероновой системы у пожилых пациентов до и после приема препарата Курантил® в профилактическом режиме (по Ф.И.Ершову, 2004).



противляемость к вирусным инфекциям в течение 1 года после завершения курса.

Эффективность профилактики Курантилом зависит не только от сроков инициации схемы, но и от исходного состояния интерфероновой системы пациентов и давности заболевания (рецидивирующие инфекции).

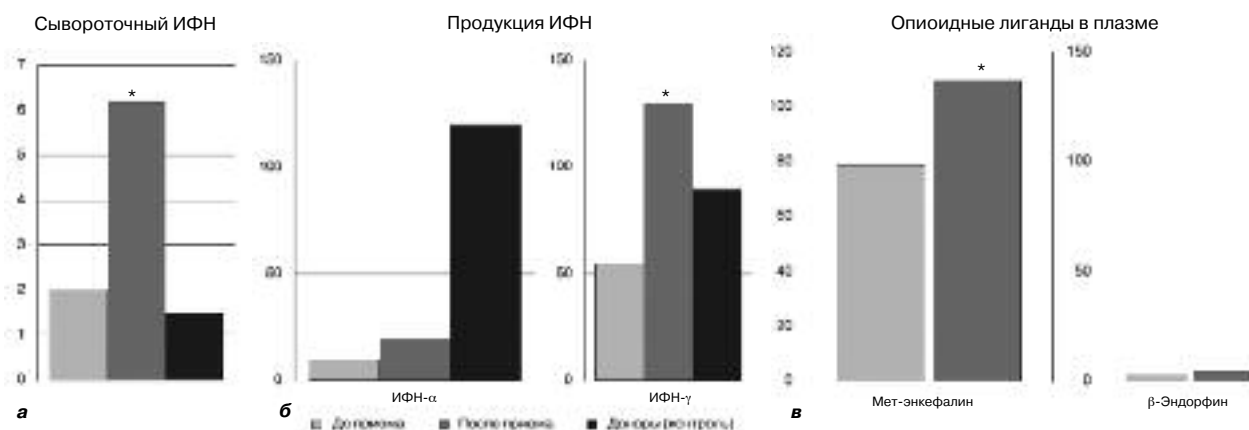
Дипиридамо́л в лечении рецидивирующих стрессиндуцированных оппортунистических инфекционных заболеваний

Серьезную проблему для здравоохранения представляют условно-патогенные инфекции. Их обострения, часто имеющие повторный характер (вне эпидемий), как правило, провоцируют стрессовые воздействия (И.Д.Суркина, 1991). Показано, что избыточные стрессорные реакции сопровождаются угнетением процессов интерферогенеза (Р.Учакин, 1992). С другой стороны, одним из ключевых контролеров степени выраженности стрессовых реакций организма является антиинфекционная система с ее основным опсиоидергическим механизмом. То есть профилактическое противовирусное действие препаратов может быть реализовано на разных уровнях контроля гомеостаза организма.

В комплексном исследовании эффективности, безопасности Курантила в терапии оппортунистических инфекций был выявлен дополнительный механизм действия препарата (К.Г.Пуревич, 2000). Известно, что, помимо антивирусной активности, ИФН осуществляют контрольно-регуляторную функцию (Ф.И.Ершов, 1996), отвечающую за устойчивость организма к стрессу, поэтому параллельно с показателями интерферогенеза в исследовании определяли параметры опсиоидергической системы, играющей стресслимитирующую роль (Ф.З.Меерсон, 1981).

В исследование были включены лица, подверженные часто рецидивирующим вирусным инфекциям, 18 мужчин и 34 женщины в возрасте 26–60 лет, которые систематически подвергались профессиональным, бытовым или семейным стрессовым воздействиям. В результате применения Курантила (50 мг + 50 мг с интервалом 2 ч в сутки 1 раз в неделю, 8 нед) частота рецидивов значительно снизилась. Так, обострение Herpes zoster отмечено 1 раз в году против 3 – до лечения, герпетическое поражение половых органов ни у одного из пациентов на протяжении года не возобновлялось, кожи и слизистой в носогубной области лица – наблюдалось у 2 из 4 больных 2 раза (до лечения – 4). Острые респираторные заболевания регистрировались не чаще 2–3 раз. Существенно сократились их продолжительность (не более 3–4 дней) и выраженность симптомов.

Рис. 3. Влияние однократного введения Курантила (100 мг внутрь) на параметры интерферонового статуса и опиоидергической системы у пациентов с рецидивирующими стрессиндуцированными оппортунистическими инфекционными заболеваниями (МЕ/мл): а – содержание общего ИФН в сыворотке крови; б – индуцированная продукция ИФН; в – содержание эндогенных лигандов опиатных рецепторов в плазме крови (по К.Г.Гуревичу, 2000).



*Различия достоверны между показателями до и после приема Курантила при $p=0,01$.

Тщательный контроль функции сердечно-сосудистой системы у леченых пациентов показал, что используемые доза и схема приема Курантила (50 мг + 50 мг с интервалом в 2 ч и кратностью 1 раз в неделю) не вызывают какого-либо отрицательного эффекта на сердечно-сосудистую систему.

Через 24 ч после 1-го приема Курантила выявлены повышение содержания сывороточного ИФН и увеличение содержания мет-энкефалина в плазме крови пациентов (рис. 3).

Следует отметить, что повышение уровня ИФН происходит за счет ИФН-γ (см. рис. 3). Тип ИФН (α, β и γ) ассоциируют с определенными функциями и клетками-продуцентами. ИФН-α (более 20 субтипов) синтезируют лейкоциты (плазматические дендритные клетки, моноциты), индуцированные вирусом. Основные его функции – противовирусная активность и активация естественных киллеров. ИФН-β продуцируют фибробласты, эпителиальные клетки и макрофаги, активированные двухспиральной РНК. Его основная функция – противовирусная активность. ИФН-γ синтезируется иммунологически стимулированными Т-лимфоцитами. Основная функция ИФН-γ – иммунорегуляция (включая активацию макрофагов, усиление Th1-ответа, индукцию экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости II типа на антигенпрезентирующих клетках и др.); так же, как и другие ИФН, он проявляет противовирусную и антипролиферативную активность (С.В.Лукьянов, 1998). Следовательно, выраженная иммуномодулирующая активность дипиридамола как минимум связана с индукцией ИФН-γ. Параллельное увеличение ИФН-γ и мет-энкефалина в плазме крови у пациентов на фоне терапии Курантилом подтверждает зависимость функционирования иммунной и нейроэндокринной систем. Выявление причинно-следственных и иерархических связей данного феномена является задачей дальнейших исследований.

Таким образом, одним из механизмов профилактического действия Курантила в наблюдаемой ситуации было повышение устойчивости организма пациентов к стрессу, о чем свидетельствует активация опиоидной системы (К.Г.Гуревич, 2000).

В 2004 г. опубликован Кохрановский обзор результатов исследований медикаментозной профилактики ОРВИ и гриппа (T.Jefferson, 2004). Оказалось, что интраназальные препараты ИФН имеют невысокую защитную эффективность от природных простудных заболеваний – в среднем 24% (21–27%), кроме того, длительная профилактика простуд ИФН вызывает кровянистые выделения из носа (отношение шансов 4,52). Защитная эффективность дипиридамола против ОРВИ составила 49% (30–62%) во всех возрастных категориях при хорошем профиле безопасности.

Анализ результатов многочисленных клинических исследований позволил сделать вывод, что неспецифическая профилактическая активность Курантила связана не только с его ИФН-индуцирующей способностью, но и с модулирующим действием на иммунонейроэндокринную систему в целом (Ф.И.Ершов, 2004).

Учитывая длительную историю применения, всестороннюю изученность механизмов действия, а также хорошую переносимость (особенно в профилактической схеме), препарат Курантил® может применяться в профилактике и/или лечении широкого круга инфекционных и соматических заболеваний, при которых традиционно применяют другие низкомолекулярные индукторы ИФН. Это отражено в практических рекомендациях по применению препарата Курантил® как средства неспецифической профилактики гриппа и других ОРВИ (Ф.И.Ершов, 2004), в них особое внимание уделено пациентам группы риска – часто болеющим, пожилым и беременным (табл. 3).

21 ноября 2001 г. на заседании специализированной комиссии Научного центра экспертизы и государственного

Таблица 3. Рекомендации по применению препарата Курантил® для профилактики гриппа и ОРВИ (Ф.И.Ершов, 2004)

Кому	Когда	Как
<i>Лицам с физиологической иммуносупрессией</i>		
Практически здоровым людям в условиях хронического стресса, лицам с хроническими заболеваниями, часто болеющим гриппом и ОРВИ беременным женщинам	Период сезонных и эпидемических вспышек, межэпидемический период	50 мг внутрь с интервалом 2 ч (2 таблетки 25 мг) 1 раз в неделю 4–5 нед
<i>Лицам из группы повышенного риска</i>		
Людям общественных профессий, работающим в больших коллективах; живущим и работающим в плохих экологических условиях	Период сезонных и эпидемических вспышек	50 мг внутрь (2 таблетки по 25 мг) 1 раз в неделю 6–8 нед

контроля лекарственных средств по лекарственным средствам, применяемым в аллергологии и иммунологии, под председательством академика РАМН Р.М.Хайтова по запросу специализированной комиссии по вирусологии были рассмотрены материалы по препарату Курантил® («Берлин-Хеми», Германия) в лекарственной форме таблетки по 25 мг и 75 мг. На основании проанализированных материалов по иммуномодулирующему действию препарата Курантил® и учитывая, что дипиридабол в дозах в 4–8 раз ниже терапевтических (применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях и нарушениях микроциркуляции любого генеза) обладает способностью усиливать в несколько раз продукцию ИФН-γ, признана доказанной иммуномодулирующая активность препарата и оправданным внесение соответствующих изменений в инструкцию к медицинскому применению (Ф.И.Ершов, 2004).

Заключение

Дипиридабол (Курантил®) является эффективным препаратом комплексного действия, его эффекты включают антиромбоцитарное, антиишемическое и иммуномодулирующее действие. Препарат улучшает реологические свойства крови, способствует ангиогенезу и развитию коллатералей, осуществляет ангио- и органопротекторный эффект (нейро- и нефропротекция). Применяется не только при сердечно-сосудистых заболеваниях, но и в акушерстве. Его иммуномодулирующее действие с успехом используется для профилактики ОРВИ, гриппа и лечения оппортунистических инфекций. Хорошая переносимость препарата, подтвержденная многочисленными исследованиями, и способность оказывать положительное действие на сосуды при метаболических нарушениях у пациентов с отягощенным анамнезом позволяют проводить эффективную профилактику ОРВИ у пациентов групп высокого риска.

Литература/References

- Ahn HS, Crim W, Romano M et al. Effects of selective inhibitors on cyclic nucleotide phosphodiesterases of rabbit aorta. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 3331–9.
- Aktas B, Utz A, Hoenig-Liedl P et al. Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies. *Stroke* 2003; 34 (3): 764–9.
- Balakumar P, Nyoo YH, Renushiaa R et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res* 2014; 87: 144–50. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.05.008.
- Balakumar P, Varatharajan R, Nyo YH et al. Fenofibrate and dipyridamole treatments in low-doses either alone or in combination blunted the development of nephropathy in diabetic rats. *Pharmacol Res* 2014; 90: 36–47. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.08.008.
- Barzegar A. Proton-Coupled Electron-Transfer Mechanism for the Radical Scavenging Activity of Cardiovascular Drug Dipyridamole. *PLoS ONE* 2012; 7 (6): e39660. DOI: 10.1371/journal.pone.0039660
- Ciacciarelli M, Zerbinati C, Violi F, Iuliano L. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem* 2015; 15 (9): 822–9.
- Costantini V, Talpacci A, Bastiano ML et al. Increased prostacyclin production from human veins by dipyridamole: an in vitro and ex vivo study. *Biomed Biochim Acta* 1990; 49: 263–71.
- Della Corte G, Galasso F et al. Combinazione interferone α-2a per via sistemica e diatermocoagulazione versus semplice diatermocoagulazione nel trattamento dei condilomi acuminati. *G Ital Dermatol Venereol* 1992; 127: 309–13.
- Ernens I, Léonard F, Vausort M et al. Adenosine up-regulates vascular endothelial growth factor in human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 392 (3): 351–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.01.023.
- Ferrandon P, Barcelo B, Perche JC, Schoffs AR. Effects of dipyridamole, solufazine and related molecules on adenosine uptake and metabolism by isolated human red blood cells. *Fundam Clin Pharmacol* 1994; 8: 446–52.
- Francis SH, Blount MA, Corbin JD. Mammalian Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: Molecular Mechanisms and Physiological Functions. *Physiol Rev* 2011; 91: 651–90. DOI: 10.1152/physrev.00030.2010.
- Galabov AS, Mastikova M. *Acta Virol* 1982; 38: 137–47.
- Galabov AS, Mastikova M. Dipyridamole induces interferon in man. *Biomed Pharmacother* 1984; 38: 412–3.
- Galabov AS, Mastikova M. Interferon-inducing activity of dipyridamole in mice. *Acta Virologica Prague* 1983; 27: 356–8.
- Geiger J, Nolte C, Walter U. Regulation of calcium mobilization and entry in human platelets by endothelium-derived factors. *Am J Physiol* 1994; 267: C236–C244.
- Grescile P, Arnout J, Deckmyn H, Vermeylen J. Mechanism of the antiplatelet action of dipyridamole in whole blood: modulation of adenosine concentration and activity. *Thromb Haemost* 1986; 55: 12–8.
- Goda AE, Yoshida T, Horinaka M et al. Mechanisms of enhancement of TRAIL tumoricidal activity against human cancer cells of different origin by dipyridamole. *Oncogene* 2008; 27: 3435–45. DOI: 10.1038/sj.onc.1211008.
- Guo Sh, Stins M, Ning MM, Lo EH. Amelioration of Inflammation and Cytotoxicity by Dipyridamole in Brain Endothelial Cells. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30: 290–6. DOI: 10.1159/000319072.
- Hsieh MS, Zhong WB, Yu SC et al. Dipyridamole suppresses high glucose-induced osteopontin secretion and mRNA expression in rat aortic smooth muscle cells. *Circ J* 2010; 74: 1242–50.
- Hung K-Y, Chen C-T, Yen C-J et al. Dipyridamole inhibits PDGF-stimulated human peritoneal mesothelial cell proliferation. *Kidney International* 2001; 60: 872–81.
- Jefferson TO, Tyrrel D. Antivirals for the common cold. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue. Art. No.: CD002743. DOI: 10.1002/14651858. CD002743, 2004.
- Kam A, Razmovski-Naumovski V, Xian Zhou et al. Nucleoside Transport Inhibition by Dipyridamole Prevents Angiogenesis Impairment by Homocysteine and Adenosine. *J Pharm Pharm Sci* 2015; 18 (5): 871–81.
- Kim H-H, James K, Liao L. Translational Therapeutics of Dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: s39–s42.
- Kim JA, Tran ND, Zhou W, Fisher M. Dipyridamole enhances tissue plasminogen activator release by brain capillary endothelial cells. *Thromb Res* 2005; 115 (5): 435–8.
- Kyttaris VC, Zhang Zh, Kampagianni O, Tsokos GC. Calcium Signaling in Systemic Lupus Erythematosus T Cells A Treatment Target. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (7): 2058–66. DOI: 10.1002/art.30353.
- Lana D, Melani A, Pugliese AM et al. The neuron-astrocyte-microglia triad in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion: protective effect of dipyridamole. *Front Aging Neurosci* 2014; 27 November. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2014.00322>
- Lenz TL, Hilleman DE. Aggrenox: a fixed-dose combination of aspirin and dipyridamole. *Ann Pharmacother* 2000; 34 (11): 1283–90.
- Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA et al. Dipyridamole decreases inflammatory metalloproteinase-9 expression and release by human monocytes. *Thromb Haemost* 2013; 109: 280–9.
- Pattillo ChB, Fang K, Terracciano J, Kevil CG. Reperfusion of chronic tissue ischemia: nitrite and dipyridamole regulation of innate immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1207: 83–8. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05737.
- Pattillo ChB, Bir SC, Branch BG et al. Dipyridamole Reverses Peripheral Ischemia and Induces Angiogenesis in the Db/Db Diabetic Mouse Hind Limb Model by Decreasing Oxidative Stress. *Free Radic Biol Med* 2011; 50 (2): 262–9. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.10.714.
- Saino T, Misaki T, Matsuura M et al. Dipyridamole inhibits intracellular calcium transients in isolated rat arteriole smooth muscle cells. *Arch Histol Cytol* 2008; 71 (4): 235–47.
- Schaper W. Dipyridamole, an Underestimated Vascular Protective Drug. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 357–63.
- Schwarz UR, Walter U, Eigenthaler M. Taming platelets with cyclic nucleotides. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1153–61.
- Uchakin PN, Surkina ID, Gotovtseva EP et al. *J Interferon Res* 1992; 12: 124.
- Wang Ch, Schwab LP, Fan M et al. Chemoprevention Activity of Dipyridamole in the MMTV-PyMT Transgenic Mouse Model of Breast Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6 (5). DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0345.
- Wang C, Lin W, Playa H et al. Dipyridamole analogs as pharmacological inhibitors of equilibrative nucleoside transporters. Identification of novel potent and selective inhibitors of the adenosine transporter function of human equilibrative nucleoside transporter 4 (hENT4). *Biochem Pharmacol* 2013; 86: 1531–40.
- Weyrich AS, Denis MM, Kuhlmann-Eyre JR et al. Dipyridamole Selectively Inhibits Inflammatory Gene Expression in Platelet–Monocyte Aggregates. *Circulation* 2005; 111: 633–42.
- Zhuplatov SB, Masaki T, Blumenthal DK, Cheung AK. Mechanism of dipyridamole's action in inhibition of venous and arterial smooth muscle cell proliferation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99: 431–9.
- Барышникова Г.А. Дипиридабол в общетерапевтической практике. Проблемы женского здоровья. 2007; 2 (1). / Baryshnikova G.A. Dipyridamole in obstetric practice. *Problemy zhenskogo zdorov'ia*. 2007; 2 (1). [in Russian]

40. Григорян С.С., Поверенный А.М., Ершов Ф.И. Вазодилаторы как индукторы интерферона. *Вопр. вирусологии.* 1987; 3: 356–7. / Grigorian S.S., Poverenniy A.M., Ershov F.I. Vazodilatory kak induktory interferona. *Vopr. virusologii.* 1987; 3: 356–7. [in Russian]
41. Григорян С.С. Индукторы интерферона: действие на интерфероновый статус в норме и при патологии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992. / Grigorian S.S. Induktory interferona: deistvie na interferonovyy status v norme i pri patologii. Avto-ref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1992. [in Russian]
42. Гуревич К.Г., Суркина И.Д., Готовцева Е.П. и др. Дипиридамола в лечении рецидивирующих стресс-индуцированных оппортунистических инфекционных заболеваний. *Рус. мед. журн.* 2000; 13: 554–6. http://www.rmj.ru/articles/infektsiya/Dipiridamol_v_lechenii_recidiviruyuschih_stress-inducirovannyh_opportunisticheskikh_infekcionnyh_zabolevaniy/#ixzz4DT2Yx6cM / Gurevich K.G., Surkina I.D., Gotovtseva E.P. i dr. Dipiridamol v lechenii retsdiviruiushchikh stress-indutsirovannykh opportunisticheskikh infektsionnykh zabolevaniy. *Rus. med. zhurn.* 2000; 13: 554–6. http://www.rmj.ru/articles/infektsiya/Dipiridamol_v_lechenii_recidiviruyuschih_stress-inducirovannyh_opportunisticheskikh_infekcionnyh_zabolevaniy/#ixzz4DT2Yx6cM [in Russian]
43. Ершов Ф.И. В кн.: Система интерферона в норме и при патологии. М., 1996; с. 239. / Ershov F.I. V kn.: Sistema interferona v norme i pri patologii. M., 1996; s. 239. [in Russian]
44. Ершов Ф.И., Григорян С.С. Курантил как средство неспецифической профилактики гриппа и других ОРВИ. Рекомендации для врачей. Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. / Ershov F.I., Grigorian S.S. Kurantil kak sredstvo nespetsificheskoi profilaktiki grippa i drugikh ORVI. Rekomendatsii dlia vrachei. Petrozavodsk: IntelTek, 2004. [in Russian]
45. Кузмов К., Галабов А.С., Радова Х. и др. Эпидемиологическое испытание профилактической эффективности индуктора интерферона дипиридамо-ла в отношении острых респираторных заболеваний. *Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунологии.* 1985; 6: 26–30. / Kuzmov K., Galabov A.S., Radova X i dr. Epidemiologicheskoe ispytanie profilakticheskoi effektivnosti induktora interferona dipiridamola v otnoshenii ostrykh respiratornykh zabolevaniy. *Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii, immunologii.* 1985; 6: 26–30. [in Russian]
46. Лукьянов С.В., Белоусов Ю.Б. В кн.: Клиническая фармакология курантила (дипиридамола). М., 1998. / Luk'yanov S.V., Belousov Yu.B. V kn.: Klinicheskaya farmakologiya kurantila (dipiridamola). M., 1998. [in Russian]
47. Меерсон Ф.З. В кн.: Адаптация, стресс, профилактика. М., 1981. / Meerson F.Z. V kn.: Adaptatsiya, stress, profilaktika. M., 1981. [in Russian]
48. Слепушкин А.Н., Федорова Г.И. Клиническое применение дипиридамола (Курантила) для профилактики острых респираторных заболеваний. *Клин. фармакология и терапия.* 2000; 9: 39–41. / Slepushkin A.N., Fedorova G.I. Klinicheskoe primeneniye dipiridamola (Kurantila) dlia profilaktiki ostrykh respiratornykh zabolevaniy. *Klin. farmakologiya i terapiya.* 2000; 9: 39–41. [in Russian]
49. Суркина И.Д. Интерферон-индуцирующие эффекты дипиридамола: противовирусные и регуляторные. *Терапевт. арх.* 2000; 8: 61–4. / Surkina I.D. Interferon-indutsiruiushchie efekty dipiridamola: protivovirusnye i reguliatorynye. *Terapevt. arkh.* 2000; 8: 61–4. [in Russian]
50. Федоровская Е.О., Пелевина И.И., Ершов Ф.И., Григорян С.С. Подавление метастазирования карциномы Льюис у мышей вазодилатором курантилом, индуцирующим интерферон. *БЭБиМ.* 1989; 1: 83–5. / Fedorovskaya E.O., Pelevina I.I., Ershov F.I., Grigorian S.S. Podavleniye metastazirovaniya kartsinomy L'iuys u myshei vazodilatorom kurantilom, indutsiruiushchim interferon. *BEBiM.* 1989; 1: 83–5. [in Russian]
51. Johnston-Cox HA, Ravid K. Adenosine and blood platelets. *Purinergic Signalling.* 2011; 7: 357–65. DOI: 10.1007/s11302-011-9220-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Карева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, каф. фармакологии ЛФ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.
E-mail: elenakareva@mail.ru