

# Эффекты дипиридамола и его применение в неврологии

Н.В. Пизова, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

## Резюме

Дипиридамол на фармацевтическом рынке присутствует с 1959 г. и, являясь пирамидо-пирамидиновым соединением, обладает разнообразными механизмами действия. Самым первым действием дипиридамола был его антиангинальный эффект. В последующие годы обратили внимание на антитромбоцитарные свойства дипиридамола, которые связаны с ингибицией фосфодиэстеразы тромбоцитов, а также с блокированием транспорта аденоцина. Другим важным свойством дипиридамола служит влияние на деформируемость эритроцитов, тем самым улучшается микроциркуляция. Дипиридамол оказывает влияние на изменение динамики тромбоцитарной активности и васкулярной реактивности, вызывает улучшение церебральной перфузии. Благодаря выраженным антитромбоцитарным свойствам препарат широко исследовался в целях профилактики ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. В отличие от других тромбоцитарных антиагрегантов дипиридамол не оказывает повреждающего действия на слизистые оболочки. Его антиагрегантное действие не сопровождается подавлением активности циклооксигеназы и уменьшением синтеза простациклина. В терапии нарушений мозгового кровообращения при использовании дипиридамола имеется возможность управления антитромботическим эффектом путем подбора оптимальных доз этого препарата. Дипиридамол обладает антиоксидантными свойствами, способствует усилиению NO-опосредованных путей, может оказывать как непрямые противовоспалительные эффекты через аденоцин и простагландин-2, так и прямые противовоспалительные эффекты и ряд других эффектов. Дипиридамол считается безопасным препаратом на основании десятилетий клинического опыта. Его побочные эффекты обычно ограничены и преходящи. Учитывая разнообразные эффекты дипиридамола, данный препарат может использоваться для широкого спектра патологий, помимо профилактики тромбозов. Представлены данные об эффективности и безопасности дипиридамола при различных заболеваниях неврологического спектра.

**Ключевые слова:** дипиридамол, антиагрегантный, антиоксидантный, противовоспалительный эффекты, инсульты, хронические нарушения мозгового кровообращения

**Для цитирования:** Пизова Н.В. Эффекты дипиридамола и его применение в неврологии. *Медицинский совет*. 2021;(19):41–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-41-48>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Effects of dipyridamole and its use in neurology

Natalia V. Pizova, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

## Abstract

Dipyridamole has been on the pharmaceutical market since 1959 and, as a pyrimidyl-pyrimidine compound, has a variety of mechanisms of action. The very first action of dipyridamole was its antianginal effect. In subsequent years, attention was drawn to the antiplatelet properties of dipyridamole, which are related to inhibition of platelet phosphodiesterase as well as to blocking adenosine transport. Another important property of dipyridamole is its effect on the deformability of red blood cells, thereby improving microcirculation. Dipyridamole affects changes in the dynamics of platelet activity and vascular reactivity and causes improvement of cerebral perfusion. Due to its pronounced antiplatelet properties, the drug has been widely studied for the prevention of ischemic strokes and transient ischemic attacks, both as monotherapy and in combination with other drugs. Unlike other platelet antiaggregants, dipyridamole does not have a damaging effect on mucous membranes. Its antiplatelet effect is not accompanied with inhibition of cyclooxygenase activity and reduction of prostacyclin synthesis. In the treatment of cerebral circulation disorders, dipyridamole can be used to control the antithrombotic effect by selecting the optimal dose of the drug. Dipyridamole has antioxidant properties, enhances NO-mediated pathways, has indirect anti-inflammatory effects via adenosine and prostaglandin-2 as well as direct anti-inflammatory effects and several other effects. Dipyridamole is considered a safe drug based on decades of clinical experience. Its side effects are usually limited and transient. Given the diverse effects of dipyridamole, it can be used for a wide range of pathologies other than thrombosis prevention. Data on the efficacy and safety of dipyridamole in various diseases of the neurological spectrum are presented.

**Keywords:** dipyridamole, antiplatelet, antioxidant, anti-inflammatory effects, strokes, chronic cerebrovascular diseases

**For citation:** Pizova N.V. Effects of dipyridamole and its use in neurology. *Meditinskii sovet = Medical Council.* 2021;(19): 41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-41-48>.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Дипиридамол был первоначально представлен в 1959 г. как антиангинальное средство, поскольку было обнаружено, что он обладает сосудорасширяющими свойствами в отношении коронарных сосудов, предположительно увеличивая коронарный кровоток без значительного влияния на потребление кислорода миокардом [1]. Впоследствии антитромбоцитарные эффекты были продемонстрированы на животных моделях и людях, и с тех пор препарат был рекомендован как антитромботическое средство. Однако с момента его появления клиническое значение его антиангинальных и антитромбоцитарных свойств и точная роль дипиридамола в клинической практике были предметом многочисленных споров.

## АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЙ ЭФФЕКТ

Дипиридамол представляет собой пиrimidi-пиrimidиновое соединение, которое ингибирует фосфодиэстеразу тромбоцитов, тем самым предотвращая деградацию цАМФ (циклического АМФ) до АМФ [2]. Повышенный уровень цАМФ-тромбоцитов снижает реактивность тромбоцитов. Эффекты дипиридамола, блокирующие транспорт аденоцина, также вызывают повышение уровня аденоцина в тканях. Кроме того, дипиридамол усиливает эффекты простациклина за счет увеличения синтеза, усиления высвобождения и ингибиции метаболической деградации простациклина [3].

Аденозин и простациклин являются мощными ингибиторами агрегации тромбоцитов, а дипиридамол увеличивает уровень аденоцина за счет снижения его клеточного поглощения и метаболизма [4].

В клинически значимых дозах дипиридамол ингибирует захват аденоцина эритроцитами более чем на 90% и увеличивает уровень аденоцина в плазме на 60% [5, 6]. Аденозин, действуя через аденоциновые рецепторы, стимулирует аденилатциклазу в тромбоцитах и увеличивает внутриклеточные уровни циклического аденоциномонофосфата (цАМФ), который является мощным ингибитором активации тромбоцитов [7]. Следует отметить, что дипиридамол может также увеличивать внутриклеточные уровни цАМФ в тромбоцитах, предотвращая распад цАМФ посредством ингибиции фосфодиэстеразы [2, 8]. Действительно, было показано, что дипиридамол ингибирует агрегацию тромбоцитов в цельной крови *in vitro* и усиливает антиагрегационный эффект аденоцина *in vitro* [9, 10].

Одним из важных свойств дипиридамола считается его воздействие на эритроциты: он способствует увеличению их деформируемости, что, в свою очередь, приводит к улучшению микроциркуляции [11].

Эффект, оказываемый дипиридамолом на изменение динамики тромбоцитарной активности и васкулярной реактивности, вызывает улучшение церебральной перфузии [12], что нашло подтверждение на животных моделях. У кролика на модели эмболической окклюзии средней мозговой артерии было показано, что лучшие показатели перфузии в острый период инсульта выявлялись у тех животных, которые за 24 ч до указанного события получали дипиридамол, по сравнению с нелеченными животными [5].

У дипиридамола присутствуют отличительные характеристики по сравнению с тромбоцитарными антиагрегантами других групп (главным образом, аспирином) [13]. К ним относятся отсутствие повреждающего действия на слизистые оболочки; антиагрегантное действие дипиридамола не сопровождается подавлением активности циклооксигеназы и уменьшением синтеза простациклина; возможность управления антитромботическим эффектом путем подбора оптимальных доз препарата [14].

## АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Молекулярная структура дипиридамола позволяет ему принимать электроны, тем самым действуя как поглотитель свободных радикалов и антиоксидант. Используя анализы окисления липидов, было обнаружено, что дипиридамол улавливает как гидрофильные, так и гидрофобные радикалы [15]. По сравнению с аскорбиновой кислотой,  $\alpha$ -токоферолом и пробуколом дипиридамол был более эффективным в ингибировании химически- или клеточно-индуцированного окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что контролировалось образованием диена, выделением гидропероксидов и веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, модификацией апопротеина и по флуоресценции цис-паринаевой кислоты [16].

Антиоксидантные эффекты дипиридамола могут также проявляться на клеточном уровне. В клинически значимых концентрациях дипиридамол защищает мембранные эритроциты от окисления и сохраняет антиоксидантную способность эритроцитов [17]. Кроме того, дипиридамол подавляет образование свободных радикалов кислорода в тромбоцитах и эндотелиальных клетках и улучшает окислительно-восстановительный статус клеток [18]. Эти антиоксидантные эффекты дипиридамола

могут продлить период полуыведения и увеличить биодоступность оксида азота (NO), производного эндотелия, который защищает сосуды.

## УСИЛЕНИЕ NO-ОПОСРЕДОВАННЫХ ПУТЕЙ

Потеря эндотелиальной активности NO, приводящей к снижению внутриклеточных уровней цГМФ, способствует нарушению сосудистых ответов [19], усилинию агрегации тромбоцитов [20] и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [21]. Подавление продукции эндотелиального NO ингибитором эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), Ng-монометил-L-аргинином, вызывает сужение и воспаление сосудов, способствуя адгезии эндотелиальных лейкоцитов [22, 23]. Действительно, более низкие уровни цГМФ в сосудах у мутантных мышей, лишенных eNOS, связаны с системной и легочной гипертензией [24, 25], с большей склонностью к пролиферации гладкомышечных клеток интимы в ответ на повреждение сосуда при сдавлении манжетой, расположенной вокруг бедренной артерии [26], и более крупными размерами ишемического очага в ответ на церебральную ишемию [27]. Таким образом, ингибируя фосфодиэстеразу (ФДЭ) циклического гуаниномонофосфата (цГМФ), дипиридамол может усиливать нисходящие эффекты NO. Действительно, было показано, что дипиридамол усиливает вазодилататорный и тромбоцитарный эффекты NO/цГМФ [28], усиливает ангиогенез, вызванный ишемией [29], увеличивает перфузию миокарда при сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца [30, 31], уменьшает тяжесть ишемического инсульта [32].

В настоящее время показано, что комбинация «дипиридамол плюс низкие дозы статинов» действует синергично для защиты от ишемического реперфузионного повреждения [33].

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Дипиридамол может оказывать как непрямые противовоспалительные эффекты через аденоzin и простагландин-2, так и прямые противовоспалительные эффекты за счет ингибирования взаимодействия тромбоцитов и моноцитов. Например, активированные тромбоциты прилипают к моноцитам и стимулируют их, заставляя моноциты секretировать хемоаттрактантный белок моноцитов-1 (MCP-1) и матриксную металлопротеиназу-9 (MMP-9) [34]. Было показано, что обработка активированных тромбоцитов дипиридамолом предотвращала секрецию моноцитами MCP-1, MCP-9 и тканевого фактора (*tissue factor*) [34, 35]. Кроме того, дипиридамол ингибирует рекрутование, активацию и секрецию провоспалительных медиаторов лимфоцитов [36–38]. В недавнем исследовании было выявлено, что за счет повышения уровня аденоzина, мощного эндогенного противовоспалительного агента, терапия дипиридамолом способствует снижению уровня экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и восстановлению нормального баланса между про- и противовоспалительными цитокинами [39].

В экспериментальной работе двусторонней окклюзии общей сонной артерии у крыс, которая признана достоверной моделью хронической церебральной гипотонии, также определяемой как «модель сосудистого когнитивного нарушения на крысях», было показано, что дипиридамол устраняет нарушение пространственной рабочей памяти через 90 дней после окклюзии. Этот защитный эффект может быть связан с противовоспалительными свойствами дипиридамола [40].

Основные сосудистые эффекты дипиридамола представлены в таблице [41].

Наряду с сосудистыми эффектами, дипиридамол оказывает иммуномодулирующее<sup>1</sup> [42], антифибротическое [43], кардиопротективное действие [44], способствует улучшению почечной функции [45, 46], обладает противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А [47, 48], вируса простого герпеса [49], ВИЧ [50, 51], ОРВИ [52].

В пределах диапазона суточных доз 200–400 мг дипиридамол считается безопасным на основании десятилетий клинического опыта: побочные эффекты обычно

<sup>1</sup> Дипиридамол. П N013897/01–280312. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

● **Таблица.** Сосудистые эффекты дипиридамола [41]

● **Table.** Vascular effects of dipyridamole [41]

Эндотелиальная клетка	↑цГМФ и усиливает последующее действие NO, полученного из эндотелия ↑Производство PGI <sub>2</sub> ↓Тромбообразование ↓Окислительный стресс ↓Воспаление ↑Ангиогенез
Гладкомышечная клетка	↓Миграция и распространение ↓Активные формы кислорода ↑Вазорелаксация
Тромбоцит	↓Реактивность тромбоцитов за счет повышения локального уровня аденоzина ↓Агрегация тромбоцитов за счет увеличения внутриклеточного цАМФ и цГМФ ↓Растворимая секреция CD40L ↑Стабилизация мембран тромбоцитов
Моноциты/макрофаги	↓Взаимодействие тромбоцитов и моноцитов ↓Экспрессия и секреция MMP-9 ↓Секреция MCP-1 ↓Экспрессия и активность тканевого фактора ↓Секреция интерлейкина-8
Сосудистое воспаление	↓Высокочувствительный уровень С-реактивного белка ↓Адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам ↑Экспрессия CD40/CD40L
Прочие эффекты	↓Окисление ЛПНП ↑Уровни аденоzина в плазме ↑Перфузия

ограничены и преходящи, наиболее распространенными из которых являются головокружение, желудочно-кишечные расстройства, головная боль и кожная сыпь [53].

## КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИПИРИДАМОЛА

Большое количество доклинических исследований продемонстрировало, что дипиридамол ограничивает окислительный стресс в тромбоцитах и эндотелиальных клетках, подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов и снижает воспалительные реакции независимо от его антитромбоцитарной активности [41, 54]. Это имеет значение для широкого спектра патологий, помимо профилактики тромбозов, включая уменьшение повреждения эндотелия головного мозга после воспаления и/или метаболических нарушений, что было показано в экспериментальных работах [55].

В проведенном почти 30 лет назад исследовании (ESPS-I) с включением 2 500 пациентов было отмечено, что прием 325 мг ацетилсалициловой кислоты (ACK) и 75 мг дипиридамола замедленного высвобождения 3 раза в сутки в течение 2 лет достоверно снижает риск развития повторного ишемического инсульта (ИИ) или смертельного исхода (16%) в сравнении с плацебо (25%) [56].

Следующим одним из наиболее крупных международных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности дипиридамола является исследование ESPS-2 (European Stroke Prevention Study-2). По его результатам на 6 602 пациентах, перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки, был показан практически сходный процент снижения риска повторного ишемического инсульта под действием пролонгированной формы дипиридамола (400 мг/сут) и ацетилсалициловой кислоты (50 мг/сут) по сравнению с группой плацебо (16 и 18% соответственно) [57]. Также в этом исследовании выявлено, что комбинация дипиридамола и ACK приводила к снижению риска развития инсульта на 37%, а повторного инсульта – на 23% по сравнению с приемом только ацетилсалициловой кислоты.

В 2006 г. европейское/австралийское исследование по профилактике инсульта (ESPRIT) пришло к выводу, что комбинация дипиридамола с аспирином показала дополнительное снижение риска инсульта и транзиторных ишемических атак у пациентов по сравнению с одним аспирином без увеличения риска кровотечения [58].

На российском рынке одним из препаратов, действующим веществом которого служит дипиридамол, является Курант<sup>2</sup>. Показания к применению препарата в неврологической практике включают лечение и профилактику нарушений мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП), профилактику артериальных и венозных тромбозов и их осложнений, тромбоэмболий после операции протезирования клапанов сердца, в составе комплексной терапии при любых нарушениях микроциркуляции.

<sup>2</sup> Регистр лекарственных средств России РЛС®. Энциклопедия лекарств. 2006. Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_3874.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3874.htm).

В научном центре неврологии РАМН было проведено исследование, подтвердившее антиагрегантное действие разных дозировок дипиридамола (75 и 225 мг/сут) у пациентов с ДЭП, а также продемонстрировано благоприятное действие препарата на основные клинические проявления заболеваний. Отмечено улучшение антиагрегационной активности сосудистой стенки на фоне терапии дипиридамолом в дозе 225 мг/сут у обследованных пациентов. Курантил в данной дозировке более эффективен по своей антиагрегантной активности по сравнению с дозировкой 75 мг/сут у пациентов с большей длительностью сосудистого процесса и повторными НМК [59].

С учетом механизмов действия и клинических эффектов дипиридамол (Курантил®) может быть рекомендован в качестве препарата выбора у пожилых пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями, развившимися на фоне артериальной гипертензии (совместно с терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента), у больных с перенесенным ранее инсультом, а также при невозможности контроля гемостаза и высоком риске геморрагических осложнений [60].

## ВЛИЯНИЕ ДИПИРИДАМОЛА НА ТЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Недавнее исследование пациентов с COVID-19 в Китае показывает, что дипиридамол подавлял репликацию SARS-CoV-2 *in vitro*, индуцировал мощный противовирусный иммунитет и улучшал выживаемость на мышевой модели пневмонии [61]. В клиническом исследовании 12 пациентов с COVID-19, которое проводилось параллельно с этими доклиническими исследованиями и о котором сообщалось в той же публикации, дипиридамол увеличивал количество лимфоцитов и тромбоцитов, снижал уровень D-димера и заметно улучшал клинические результаты при дозировке 50 мг три раза в день. В этом небольшом, но очень многообещающем исследовании трое из шести пациентов с тяжелым заболеванием были выписаны, а четыре (33%) «легких» пациента достигли клинической ремиссии.

Исследователи также оценивают дипиридамол в двух других продолжающихся клинических испытаниях с акцентом на определение степени, в которой препарат может снизить чрезмерную коагуляцию<sup>3</sup> и лечить инфекцию дыхательных путей и нарушение кровообращения, вызванное SARS-CoV-2<sup>4</sup> у госпитализированных пациентов с COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исторически дипиридамол широко использовался как антиангинальное и антитромботическое средство. Его назначение оправдано при вторичной профилактике ишемических инсультов и транзитор-

<sup>3</sup> Dipyrindamole to Prevent Coronavirus Exacerbation of Respiratory Status (DICER) in COVID-19 (NCT04391179) ClinicalTrials.gov. 2020. [2020-08-28]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04391179>.

<sup>4</sup> Trial of Open Label Dipyrindamole – In Hospitalized Patients With COVID-19 (NCT04424901) ClinicalTrials.gov. 2020. [2020-08-28]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04424901>.

ных ишемических атаках, операциях шунтирования коронарной артерии и посткоронарной ангиопластике. С годами препарат продолжает быть востребованным в связи с его многочисленными клиническими эффектами. Он ингибитирует фермент фосфодиэстеразу, повышает уровни цАМФ и цГМФ и предотвращает агрегацию тромбоцитов. Дипиридамол подавляет клеточный захват аденоцина эритроцитами, тромбоцитами и эндотелиальными клетками, а это приводит к увеличению внеклеточной доступности аденоцина и к модуляции сердечно-сосудистой функции. Антиагрегантное действие дипиридамола может иметь терапевтические преимущества при вторичной профилактике инсульта в сочетании с аспирином. Воспаление и окислительный стресс играют важную роль в развитии атеросклероза и тромбоза. Исследования продемонстрировали противовоспалительное, антиоксидантное и антипролиферативное действие дипиридамола. Эти плейотропные потенциалы дипиридамола могут способствовать улучшению терапевтических результатов при использовании с аспирином во вторичной профилактике инсульта. Ингибируя ФДЭ циклического гуанинмонофосфата, дипиридамол

усиливает цГМФ-зависимые вазодилататорные эффекты в гладкомышечных клетках сосудов. Дипиридамол может также стимулировать выработку простациклина-2 за счет увеличения внутриклеточных уровней цАМФ. Простациклин-2 является не только мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, но и сосудорасширяющим средством. Простациклин-2 генерируется циклооксигеназо-зависимым путем в различных клетках, включая эндотелиальные, а также он может усиливать вазодилатацию за счет повышения локального уровня аденоцина. Таким образом, дипиридамол может оказывать прямое и косвенное сосудорасширяющее действие на гладкомышечные клетки сосудов. Дипиридамол подавляет образование свободных радикалов кислорода в тромбоцитах и эндотелиальных клетках и улучшает окислительно-восстановительный статус клеток. Несмотря на обширные исследования, использование дипиридамола и его клиническое применение все еще требуют дополнительных исследований.



Поступила / Received 23.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 11.10.2021

Принята в печать / Accepted 29.10.2021

## Список литературы

- Picano E. Dipyridamole-echocardiography test: the historical background and the physiologic basis. *Eur Heart J.* 1989;10(4):365–376. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059494>.
- Smith J.B., Mills D.C. Inhibition of adenosine 3'5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase. *Biochem J.* 1970;120(4):20P. <https://doi.org/10.1042/bj1200020p>.
- Moncada S., Korbut R. Dipyridamole and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet.* 1978;311(8077):1286–1289. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)91269-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)91269-2).
- Newsholme E.A. The control of the mechanism and the hormonal control of adenosine. *Essays Biochem.* 1978;14:82–123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/365523>.
- Dresse A., Chevrot C., Delapierre D., Masset H., Weisenberger H., Bozler G., Heinzel G. Pharmacokinetics of oral dipyridamole (Persantine) and its effect on platelet adenosine uptake in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;23(3):229–234. <https://doi.org/10.1007/BF00547559>.
- German D.C., Kredich N.M., Björnsson T.D. Oral dipyridamole increases plasma adenosine levels in human beings. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;45(1):80–84. <https://doi.org/10.1038/clpt.1989.12>.
- Born G.V., Cross M.J. Effect of adenosine diphosphate on the concentration of platelets in circulating blood. *Nature.* 1963;197:974–976. <https://doi.org/10.1038/197974a0>.
- Mills D.C., Smith J.B. The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3'5'-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem J.* 1971;121(2):185–196. <https://doi.org/10.1042/bj1210185>.
- Greese P., Arnout J., Deckmyn H., Vermylen J. Mechanism of the antiplatelet action of dipyridamole in whole blood: modulation of adenosine concentration and activity. *Thromb Haemost.* 1986;55:12–18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3704998>.
- Greese P., Zoja C., Deckmyn H., Arnout J., Vermylen J., Verstraete M. Dipyridamole inhibits platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost.* 1983;50:852–856. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6665766>.
- Nakamura T., Uchiyama S., Yamazaki M., Iwata M. Effects of dipyridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma. *Cerebrovasc Dis.* 2002;14(3-4):234–238. <https://doi.org/10.1159/000065669>.
- Heistad D.D., Marcus M.L., Gourley J.K., Busija D.W. Effect of adenosine and dipyridamole on cerebral blood flow. *Am J Physiol.* 1981;240(5):H775–780. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1981.240.5.H775>.
- Cusplina Z.A., Tanashian M.M. *Антитромботическая терапия в ангионеврологии.* М.; 2004.
- Tanashian M.M., Domashenko M.A. Применение Курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2005;(3):8–11. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2016/02/3-2005-8.pdf?download=1>.
- Iuliano L., Pedersen J.Z., Rotilio G., Ferro D., Violà F. A potent chain-breaking antioxidant activity of the cardiovascular drug dipyridamole. *Free Radic Biol Med.* 1995;18(2):239–247. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)e0123-z](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)e0123-z).
- Iuliano L., Colavita A.R., Camasta C., Bello V., Quintarelli C., Alessandroni M. et al. Protection of low density lipoprotein oxidation at chemical and cellular level by the antioxidant drug dipyridamole. *Br J Pharmacol.* 1996;119(7):1438–1446. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb16056.x>.
- Kusmic C., Picano E., Busceti C.L., Petersen C., Barsacchi R. The antioxidant drug dipyridamole spares the vitamin E and thiols in red blood cells after oxidative stress. *Cardiovasc Res.* 2000;47(3):510–514. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(00\)00058-4](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(00)00058-4).
- Chakrabarti S., Vitseva O., Iyu D., Varghese S., Freedman J.E. The effect of dipyridamole on vascular cell-derived reactive oxygen species. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;315(2):494–500. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.089987>.
- Liao J.K., Bettmann M.A., Sandor T., Tucker J.I., Coleman S.M., Creager M.A. Differential impairment of vasodilator responsiveness of peripheral resistance and conduit vessels in humans with atherosclerosis. *Circ Res.* 1991;68(4):1027–1034. <https://doi.org/10.1161/01.res.68.4.1027>.
- Radomski M.W., Rees D.D., Dutra A., Moncada S. S-nitroso-glutathione inhibits platelet activation in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol.* 1992;107(3):745–749. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1992.tb14517.x>.
- Garg U.C., Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1989;83(5):1774–1777. <https://doi.org/10.1172/JCI114081>.
- Kurose I., Kubis P., Wolf R., Anderson D.C., Paulson J., Miyasaka M., Granger D.N. Inhibition of nitric oxide production. Mechanisms of vascular albumin leakage. *Circ Res.* 1993;73(1):164–171. <https://doi.org/10.1161/01.res.73.1.164>.
- De Caterina R., Libby P., Peng H.B., Thannickal V.J., Rajavashisth T.B., Gimbrone M.A. et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression

- of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest.* 1995;96(1):60–68. <https://doi.org/10.1172/JCI118074>.
24. Huang P.L., Huang Z., Mashimo H., Bloch K.D., Moskowitz M.A., Bevan J.A., Fishman M.C. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature.* 1995;377(6546):239–242. <https://doi.org/10.1038/377239a0>.
  25. Steudel W., Ichinose F., Huang P.L., Hurford W.E., Jones R.C., Bevan J.A. et al. Pulmonary vasoconstriction and hypertension in mice with targeted disruption of the endothelial nitric oxide synthase (NOS 3) gene. *Circ Res.* 1997;81(1):34–41. <https://doi.org/10.1161/01.res.81.1.34>.
  26. Moroi M., Zhang L., Yasuda T., Virmani R., Gold H.K., Fishman M.C., Huang P.L. Interaction of genetic deficiency of endothelial nitric oxide, gender, and pregnancy in vascular response to injury in mice. *J Clin Invest.* 1998;101(6):1225–1232. <https://doi.org/10.1172/JCI1293>.
  27. Huang Z., Huang P.L., Ma J., Meng W., Ayata C., Fishman M.C., Moskowitz M.A. Enlarged infarcts in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro-L-arginine. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;16(5):981–987. <https://doi.org/10.1097/00004647-19960900-00023>.
  28. Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P., Walter U., Geiger J. 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):764–769. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000056527.34434.59>.
  29. Kawasaki K., Smith R.S.Jr., Hsieh C.M., Sun J., Chao J., Liao J.K. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt pathway mediates nitric oxide-induced endothelial cell migration and angiogenesis. *Mol Cell Biol.* 2003;23(16):5726–5737. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.16.5726-5737.2003>.
  30. Akhtar M., Ordovas K., Martin A., Higgins C.B., Michaels A.D. Effect of chronic sustained-release dipyridamole on myocardial blood flow and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy. *Congest Heart Fail.* 2007;13(3):130–135. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2007.06047.x>.
  31. Jagathesan R., Rosen S.D., Foale R.A., Camici P.G., Picanco E. Effects of long-term oral dipyridamole treatment on coronary microcirculatory function in patients with chronic stable angina: a substudy of the persantine in stable angina (PISA) study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;48(3):110–116. <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000245404.20922.9f>.
  32. Gamboa A., Abraham R., Diedrich A., Shiba C., Paranjape S.Y., Farley G., Biaggioni I. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipyridamole. *Stroke.* 2005;36(10):2170–2175. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000179044.37760.9d>.
  33. Ye Y., Lin Y., Perez-Polo R., Huang M.H., Hughes M.G., McAdoo D.J. et al. Enhanced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury with a dipyridamole and low-dose atorvastatin combination. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(1):H813–H818. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00210.2007>.
  34. Weyrich A.S., Denis M.M., Kuhlmann-Eyre J.R., Spencer E.D., Dixon D.A., Marathe G.K. et al. Dipyridamole selectively inhibits inflammatory gene expression in platelet-monocyte aggregates. *Circulation.* 2005;111(5):633–642. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154607.90506.45>.
  35. Brozna J.P., Horan M., Carson S.D. Dipyridamole inhibits O2- release and expression of tissue factor activity by peripheral blood monocytes stimulated with lipopolysaccharide. *Thromb Res.* 1990;60(2):141–156. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(90\)90293-L](https://doi.org/10.1016/0049-3848(90)90293-L).
  36. Coeugniet E., Bendtzen K., Bendixen G. Leucocyte migration inhibitory activity of concanavalin-A-stimulated human lymphocytes. Modification by dipyridamole, lysine-acetylsalicylate and heparin. *Acta Med Scand.* 1976;199(1–2):99–104. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1976.tb06698.x>.
  37. Dong H., Osmanova V., Epstein P.M., Brocke S. Phosphodiesterase 8 (PDE8) regulates chemotaxis of activated lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;345(2):713–719. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.04.143>.
  38. Al-Bahrani A., Taha S., Shaath H., Bakht M. TNF-alpha and IL-8 in acute stroke and the modulation of these cytokines by antiplatelet agents. *Curr Neurovasc Res.* 2007;4(1):31–37. <https://doi.org/10.2174/156720207779940716>.
  39. Elsherbiny N.M., Al-Gayyar M.M., Abd El Galil K.H. Nephroprotective role of dipyridamole in diabetic nephropathy: Effect on inflammation and apoptosis. *Life Sci.* 2015;143:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.10.026>.
  40. Metani A., Cipriani S., Corti F., Pedata F. Effect of intravenous administration of dipyridamole in a rat model of chronic cerebral ischemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1207:89–96. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05732.x>.
  41. Kim H.H., Liao J.K. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):s39–42. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.160226>.
  42. Galabov A.S., Mastikova M. Dipyridamole induces interferon in man. *Biomed Pharmacother.* 1984;38(8):412–413. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6084526>.
  43. Insel P.A., Murray F., Yokoyama U., Romano S., Yun H., Brown L. et al. cAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis. *Br J Pharmacol.* 2012;166(2):447–456. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5581.2012.01847.x>.
  44. Sanada S., Asanuma H., Koretsune Y., Watanabe K., Nanto S., Awata N. 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;30(10):913–919. <https://doi.org/10.1291/hypres.30.913>.
  45. Kuo K., Hung S., Tseng W., Liu J.S., Lin M.H., Hsu C.C., Tarn D.C. Dipyridamole decreases dialysis risk and improves survival in patients with pre-dialysis advanced chronic kidney disease. *Oncotarget.* 2017;9(4):5368–5377. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19850>.
  46. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.1997.tb00201.x>.
  47. Tonew E., Indulen M.K., Dzeguze D.R. Antiviral action of dipyridamole and its derivatives against influenza virus A. *Acta Virol.* 1982;26(3):125–129. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6127012>.
  48. Kuzmov K., Galabov A.S., Radeva K., Kozhukharova M., Milanov K. Epidemiological trial of the prophylactic effectiveness of the interferon inducer dipyridamole with respect to influenza and acute respiratory diseases. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1985;(6):26–30. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3898670>.
  49. Tenser R.B., Gaydos A., Hay K.A. Inhibition of herpes simplex virus reactivation by dipyridamole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(12):3657–3659. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.12.3657-3659.2001>.
  50. Szebeni J., Wahl S.M., Popovic M., Wahl L.M., Gartner S., Fine R.L. 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;86(10):3842–3846. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.10.3842>.
  51. Macatangay B., Jackson E., Abebe K., Comer D., Cyktor J., Klamar-Blain C. et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Clinical Trial of Dipyridamole to Decrease Human Immunodeficiency Virus-Associated Chronic Inflammation. *J Infect Dis.* 2020;221(10):1598–1606. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz344>.
  52. Kozhukharova M.S., Slepushkin A.N., Radeva Kh.T., Lavrukhina L.A., Demidova S.A. Evaluation of dipyridamole efficacy as an agent for preventing acute respiratory viral diseases. *Vopr Virusol.* 1987;32(3):294–297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3314145>.
  53. Lette J., Tatus J., Fraser S., Miller D., Waters D., Heller G. et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: The Multicenter Dipyridamole Safety Study. *Journal of Nuclear Cardiology.* 1995;2(1):3–17. [https://doi.org/10.1016/s1071-3581\(05\)80003-0](https://doi.org/10.1016/s1071-3581(05)80003-0).
  54. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R., Raaginey D., Oh A.N., Varatharajan R., Dhanaraj S.A. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res.* 2014;87:144–150. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.05.008>.
  55. Guo S., Stins M., Ning M., Lo E.H. Amelioration of inflammation and cytotoxicity by dipyridamole in brain endothelial cells. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30(3):290–296. <https://doi.org/10.1159/000319072>.
  56. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Антитромбоцитарная терапия во вторичной профилактике ишемического инсульта. *Медицинский совет.* 2015;(5):6–13. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/165>.
  57. Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143(1-2):1–13. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)00308-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00308-5).
  58. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J., Koudstaal P.J., Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9523):1665–1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68734-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68734-5).
  59. Танашян М.М., Домашенко М.А. Дипиридамол в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Нервные болезни.* 2012;(3):27–30. Режим доступа: [https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an\\_3\\_2012\\_27.pdf](https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_3_2012_27.pdf).
  60. Боголепова А.Н. Лечение когнитивных нарушений сосудистого генеза. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;(23):14–19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=2380546>.
  61. Liu X., Li Z., Liu S., Sun J., Chen Z., Jiang M. et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(7):1205–1215. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.008>.

## References

- Picano E. Dipyridamole-echocardiography test: the historical background and the physiologic basis. *Eur Heart J*. 1989;10(4):365–376. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059494>.
- Smith J.B., Mills D.C. Inhibition of adenosine 3'5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase. *Biochem J*. 1970;120(4):20P. <https://doi.org/10.1042/bj1200020pa>.
- Moncada S., Korbut R. Dipyridamole and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet*. 1978;311(8077):1286–1289. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)91269-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)91269-2).
- Newsholme E.A. The control of the mechanism and the hormonal control of adenosine. *Essays Biochem*. 1978;14:82–123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/365523>.
- Dresse A., Chevrot C., Delapierre D., Masset H., Weisenberger H., Bozler G., Heinzel G. Pharmacokinetics of oral dipyridamole (Persantine) and its effect on platelet adenosine uptake in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;23(3):229–234. <https://doi.org/10.1007/BF00547559>.
- German D.C., Kredich N.M., Björnsson T.D. Oral dipyridamole increases plasma adenosine levels in human beings. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;45(1):80–84. <https://doi.org/10.1038/clpt.1989.12>.
- Born G.V., Cross M.J. Effect of adenosine diphosphate on the concentration of platelets in circulating blood. *Nature*. 1963;197:974–976. <https://doi.org/10.1038/197974a0>.
- Mills D.C., Smith J.B. The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3':5'-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem J*. 1971;121(2):185–196. <https://doi.org/10.1042/bj1210185>.
- Gresele P., Arnout I., Deckmyn H., Vermeylen J. Mechanism of the antiplatelet action of dipyridamole in whole blood: modulation of adenosine concentration and activity. *Thromb Haemost*. 1986;55:12–18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3704998>.
- Gresele P., Zoja C., Deckmyn H., Arnout J., Vermeylen J., Verstraete M. Dipyridamole inhibits platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost*. 1983;50:852–856. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6665766>.
- Nakamura T., Uchiyama S., Yamazaki M., Iwata M. Effects of dipyridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14(3–4):234–238. <https://doi.org/10.1159/000065669>.
- Heistad D.D., Marcus M.L., Gourley J.K., Busija D.W. Effect of adenosine and dipyridamole on cerebral blood flow. *Am J Physiol*. 1981;240(5):H775–780. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1981.240.5.H775>.
- Suslina Z.A., Tanashyan M.M. *Antithrombotic therapy in angioeducology*. Moscow; 2004. (In Russ.)
- Tanashyan M.M., Domashenko M.A. The use of Curantil in chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnyye bolezni = Atmosphere. Nervous Diseases*. 2005;(3):8–11. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2016/02/3/2005-8.pdf?download=1>.
- Iuliano L., Pedersen J.Z., Rotilio G., Ferro D., Viol F. A potent chain-breaking antioxidant activity of the cardiovascular drug dipyridamole. *Free Radic Biol Med*. 1995;18(2):239–247. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)e0123-z](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)e0123-z).
- Iuliano L., Colavita A.R., Camasta C., Bello V., Quintarelli C., Alessandrini M. et al. Protection of low density lipoprotein oxidation at chemical and cellular level by the antioxidant drug dipyridamole. *Br J Pharmacol*. 1996;119(7):1438–1446. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb16056.x>.
- Kusmic C., Picano E., Busceti C.L., Petersen C., Barsacchi R. The antioxidant drug dipyridamole spares the vitamin E and thiols in red blood cells after oxidative stress. *Cardiovasc Res*. 2000;47(3):510–514. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(00\)00058-4](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(00)00058-4).
- Chakrabarti S., Vitseva O., Iyu D., Varghese S., Freedman J.E. The effect of dipyridamole on vascular cell-derived reactive oxygen species. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(2):494–500. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.089987>.
- Liao J.K., Bettmann M.A., Sandor T., Tucker J.I., Coleman S.M., Creager M.A. Differential impairment of vasodilator responsiveness of peripheral resistance and conduit vessels in humans with atherosclerosis. *Circ Res*. 1991;68(4):1027–1034. <https://doi.org/10.1161/01.res.68.4.1027>.
- Radomski M.W., Rees D.D., Dutra A., Moncada S. S-nitroso-glutathione inhibits platelet activation in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol*. 1992;107(3):745–749. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1992.tb14517.x>.
- Garg U.C., Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1774–1777. <https://doi.org/10.1172/JCI114081>.
- Kurose I., Kubes P., Wolf R., Anderson D.C., Paulson J., Miyasaka M., Granger D.N. Inhibition of nitric oxide production. Mechanisms of vascular albumin leakage. *Circ Res*. 1993;73(1):164–171. <https://doi.org/10.1161/01.res.73.1.164>.
- De Caterina R., Libby P., Peng H.B., Thannickal V.J., Rajavashisth T.B., Gimbrone M.A. et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*. 1995;96(1):60–68. <https://doi.org/10.1172/JCI118074>.
- Huang P.L., Huang Z., Mashimo H., Bloch K.D., Moskowitz M.A., Bevan J.A., Fishman M.C. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature*. 1995;377(6546):239–242. <https://doi.org/10.1038/377239a0>.
- Steudel W., Ichinoze F., Huang P.L., Hurford W.E., Jones R.C., Bevan J.A. et al. Pulmonary vasoconstriction and hypertension in mice with targeted disruption of the endothelial nitric oxide synthase (NOS 3) gene. *Circ Res*. 1997;81(1):34–41. <https://doi.org/10.1161/01.res.81.1.34>.
- Mori M., Zhang L., Yasuda T., Virmani R., Gold H.K., Fishman M.C., Huang P.L. Interaction of genetic deficiency of endothelial nitric oxide, gender, and pregnancy in vascular response to injury in mice. *J Clin Invest*. 1998;101(6):1225–1232. <https://doi.org/10.1172/JCI1293>.
- Huang Z., Huang P.L., Ma J., Meng W., Ayata C., Fishman M.C., Moskowitz M.A. Enlarged infarcts in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro-L-arginine. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16(5):981–987. <https://doi.org/10.1097/00004647-199609000-00023>.
- Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P., Walter U., Geiger D. 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):764–769. <https://doi.org/10.1161/01.STR.000056527.34434.59>.
- Kawasaki K., Smith R.S. Jr., Hsieh C.M., Sun J., Chao J., Liao J.K. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt pathway mediates nitric oxide-induced endothelial cell migration and angiogenesis. *Mol Cell Biol*. 2003;23(16):5726–5737. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.16.5726-5737.2003>.
- Akhtar M., Ordovas K., Martin A., Higgins C.B., Michaels A.D. Effect of chronic sustained-release dipyridamole on myocardial blood flow and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy. *Congest Heart Fail*. 2007;13(3):130–135. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2007.06047.x>.
- Jagathesan R., Rosen S.D., Foale R.A., Camici P.G., Picano E. Effects of long-term oral dipyridamole treatment on coronary microcirculatory function in patients with chronic stable angina: a substudy of the persantine® stable angina (PISA) study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;48(3):110–116. <https://doi.org/10.1097/fjc.00000245404.20922.9f>.
- Gambao A., Abraham R., Diedrich A., Shiba C., Paranjape S.Y., Farley G., Biaggioni I. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipyridamole. *Stroke*. 2005;36(10):2170–2175. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000179044.37760.9d>.
- Ye Y., Lin Y., Perez-Polo R., Huang M.H., Hughes M.G., McAdoo D.J. et al. Enhanced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury with a dipyridamole and low-dose atorvastatin combination. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H813–H818. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00210.2007>.
- Weyrich A.S., Denis M.M., Kuhlmann-Eyre J.R., Spencer E.D., Dixon D.A., Marathe G.K. et al. Dipyridamole selectively inhibits inflammatory gene expression in platelet-monocyte aggregates. *Circulation*. 2005;111(5):633–642. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154607.90506.45>.
- Brozna J.P., Horan M., Carson S.D. Dipyridamole inhibits O<sub>2</sub><sup>-</sup> release and expression of tissue factor activity by peripheral blood monocytes stimulated with lipopolysaccharide. *Thromb Res*. 1990;60(2):141–156. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(90\)90293-l](https://doi.org/10.1016/0049-3848(90)90293-l).
- Coegnot E., Bendtsen K., Bendixen G. Leucocyte migration inhibitory activity of concanavalin-A-stimulated human lymphocytes. Modification by dipyridamole, lysine-acetylsalicylate and heparin. *Acta Med Scand*. 1976;199(1-2):99–104. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1976.tb06698.x>.
- Dong H., Osmanova N., Epstein P.M., Brocke S. Phosphodiesterase 8 (PDE8) regulates chemotaxis of activated lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;345(2):713–719. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.04.143>.
- Al-Bahrani A., Taher S., Shaath H., Bakheet M. TNF-alpha and IL-8 in acute stroke and the modulation of these cytokines by antiplatelet agents. *Curr Neurovasc Res*. 2007;4(1):31–37. <https://doi.org/10.2174/156720207779940716>.
- Elsherbiny N.M., Al-Gayyar M.M., Abd El Galil K.H. Nephroprotective role of dipyridamole in diabetic nephropathy: Effect on inflammation and apoptosis. *Life Sci*. 2015;143:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.10.026>.
- Melani A., Cipriani S., Corti F., Pedata F. Effect of intravenous administration of dipyridamole in a rat model of chronic cerebral

- ischemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1207:89–96. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05732.x>.
41. Kim H.H., Liao J.K. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):s39–42. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.160226>.
  42. Galabov A.S., Mastikova M. Dipyridamole induces interferon in man. *Biomed Pharmacother.* 1984;38(8):412–413. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6084526>.
  43. Insel P.A., Murray F., Yokoyama U., Romano S., Yun H., Brown L. et al. cAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis. *Br J Pharmacol.* 2012;166(2):447–456. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01847.x>.
  44. Sanada S., Asanuma H., Koretsune Y., Watanabe K., Nanto S., Awata N. 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;30(10):913–919. <https://doi.org/10.1291/hypres.30.913>.
  45. Kuo K., Hung S., Tseng W., Liu J.S., Lin M.H., Hsu C.C., Tarng D.C. Dipyridamole decreases dialysis risk and improves survival in patients with pre-dialysis advanced chronic kidney disease. *Oncotarget.* 2017;9(4):5368–5377. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19850>.
  46. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.1997.tb00201.x>.
  47. Tonew E., Indulen M.K., Dzeguze D.R. Antiviral action of dipyridamole and its derivatives against influenza virus A. *Acta Virol.* 1982;26(3):125–129. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6127012>.
  48. Kuzmov K., Galabov A.S., Radeva K., Kozhukharova M., Milanov K. Epidemiological trial of the prophylactic effectiveness of the interferon inducer dipyridamole with respect to influenza and acute respiratory diseases. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1985;6(6):26–30. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3898670>.
  49. Tenser R.B., Gaydos A., Hay K.A. Inhibition of herpes simplex virus reactivation by dipyridamole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(12):3657–3659. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.12.3657-3659.2001>.
  50. Szebeni J., Wahl S.M., Popovic M., Wahl L.M., Gartner S., Fine R.L. 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;86(10):3842–3846. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.10.3842>.
  51. Macatangay B., Jackson E., Abebe K., Comer D., Cykota J., Klamar-Blain C. et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Clinical Trial of Dipyridamole to Decrease Human Immunodeficiency Virus-Associated Chronic Inflammation. *J Infect Dis.* 2020;221(10):1598–1606. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz344>.
  52. Kozhukharova M.S., Slepushkin A.N., Radeva Kh.T., Lavrukhina L.A., Demidova S.A. Evaluation of dipyridamole efficacy as an agent for preventing acute respiratory viral diseases. *Vopr Virusol.* 1987;32(3):294–297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3314143>.
  53. Lette J., Tatus J., Fraser S., Miller D., Waters D., Heller G. et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: The Multicenter Dipyridamole Safety Study. *Journal of Nuclear Cardiology.* 1995;2(1):3–17. [https://doi.org/10.1016/s1071-3581\(05\)80003-0](https://doi.org/10.1016/s1071-3581(05)80003-0).
  54. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R., Raaginey D., Oh A.N., Varatharajan R., Dhanaraj S.A. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res.* 2014;87:144–150. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.05.008>.
  55. Guo S., Stins M., Ning M., Lo E.H. Amelioration of inflammation and cytotoxicity by dipyridamole in brain endothelial cells. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30(3):290–296. <https://doi.org/10.1159/000319072>.
  56. Parfyonov V.A., Verbitskaya S.V. Antiplatelet therapy in secondary prevention of ischemic stroke. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2015;(5):6–13. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/165>.
  57. Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143(1-2):1–13. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)00308-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00308-5).
  58. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J., Koudstaal P.J., Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9523):1665–1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68734-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68734-5).
  59. Tanashyan M.M., Domashenko M.A. Dipyridamole in the complex therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnye bolezni = Atmosphere. Nervous Diseases.* 2012;(3):27–30. (In Russ.) Available at: [https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervan\\_3\\_2012\\_27.pdf](https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervan_3_2012_27.pdf).
  60. Bogolepova A.N. Treatment of cognitive disorders of vascular genesis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2015;(23):14–19. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23860546>.
  61. Liu X., Li Z., Liu S., Sun J., Chen Z., Jiang M. et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(7):1205–1215. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.008>.

#### Информация об авторе:

**Пизова Наталья Вячеславовна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

#### Information about the author:

**Natalia V. Pizova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutionsnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)