



**ГОО ВПО ДонНМУ им. Горького  
Кафедра анестезиологии, реаниматологии и  
неонатологии**

**COVID-19:  
НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ  
СТРАТЕГИИ СТАРЫМИ  
ПРЕПАРАТАМИ**

**Д.мед.н. Колесников А.Н., к.мед.н. Гридасова Е.И., Кучеренко Е.А.,  
Скоробогатый Р.В.**



После 4 месяцев вспышки COVID-19 нет определенного и одобренного лекарства против него. В этой чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения имеет смысл исследовать возможные эффекты старых лекарств и найти способ перераспределения лекарств, который является эффективным, экономичным и безопасным процессом.

Maryam Rameshrad, 2020

**Возможно, что препараты для лечения COVID-19 уже существуют???**

# АКТУАЛЬНОСТЬ

Пандемия COVID-19, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, распространяется с угрожающей скоростью и создает беспрецедентную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения по всему миру.

На сегодняшний день не существует эффективного лекарственного лечения против COVID - 19. Научное сообщество во всем мире прилагает усилия к поиску эффективной терапии для борьбы с COVID-19. Учитывая дефицит времени, быстрый поиск лечебных средств стал неотложной потребностью современности (Asai A., 2020, Ghosh A.K., 2020, S. Choudhary, 2020).

Разработка новых лекарств с нуля – длительный процесс, который непрактичен для решения неотложной глобальной проблемы. Переназначение лекарств это новая стратегия, при которой существующие лекарства, уже проверенные на безопасность на людях, повторно используются для борьбы с трудноизлечимыми заболеваниями (SL Senanayake, 2020, F.A. Cadegiani, 2020; Janet Sultana, 2020).

Известный профиль безопасности, известные риски и противопоказания, доказанные клинические эффекты, приемлемая стоимость этих ранее используемых лекарств – весомые преимущества перед недавно разработанной терапией. Обоснование перепрофилирования лекарств заключается в том, что одни и те же молекулярные пути могут быть задействованы в разных заболеваниях. Большинство препаратов, которые перепрофилируются и проходят клинические испытания, нацелены на воспалительные сигнальные пути и уменьшают цитокиновый шторм. Также обсуждаются и другие терапевтические эффекты, которые могут выступать в качестве возможного лечения состояний, связанных с COVID-19 (Oprea et al., 2011; Janet Sultana, 2020; S. Choudhary, 2020; J. Wes Ulm, 2020).

Таким образом, изучение потенциальной возможности применения в лечении пациентов с COVID-19 уже известных препаратов, эффективность и безопасность которых доказана временем, является, на наш взгляд, своевременной и актуальной.

**Цель исследования** - провести анализ потенциальной возможности использования для лечения больных с COVID-19 препаратов – пентоксифиллин и силденафил.

# Основные звенья патогенеза COVID-19

## Легкое течение COVID-19

После инфицирования и проникновения в легкие, вирус SARS-CoV-2 вызывает гибель эпителиальных клеток, в частности альвеоцитов II типа, как часть цикла репликации вируса. Макрофаги и нейтрофилы вызывают специфический врожденный ответ на выявление патогена и уничтожение инфицированных вирусом клеток. Продукция провоспалительных цитокинов в легких приводит к стимуляции лейкоцитов и развитию локального воспалительного ответа. Интерлейкин-2 (IL-2), Интерлейкин-6 (IL-6), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), интерферон- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), Интерлейкин-10 (IP-10), хемоаттрактантный белок моноцитов 1 и 3 (MCP1 и 3), воспалительный белок макрофагов (MIP-1 $\alpha$ ) и фактор некроза опухоли (TNF) стимулируют адаптивный иммунный ответ.

На этом этапе активация CD4<sup>+</sup> Т-клеток, CD8<sup>+</sup> Т-клеток и естественных киллеров (NK) необходима для обеспечения максимального защитного ответа против SARS-CoV-2. CD4<sup>+</sup> Т-клетки опосредуют продукцию антител В-клетками, а также активируют эффекторные CD8<sup>+</sup> Т-клетки и NK-ответы при вирусных инфекциях. Этот организованный иммунный ответ приводит к уничтожению вируса и разрешению болезни. У этих пациентов COVID-19 проявляется как легкое заболевание с симптомами, сходными с обычным гриппом, которые проходят спонтанно.

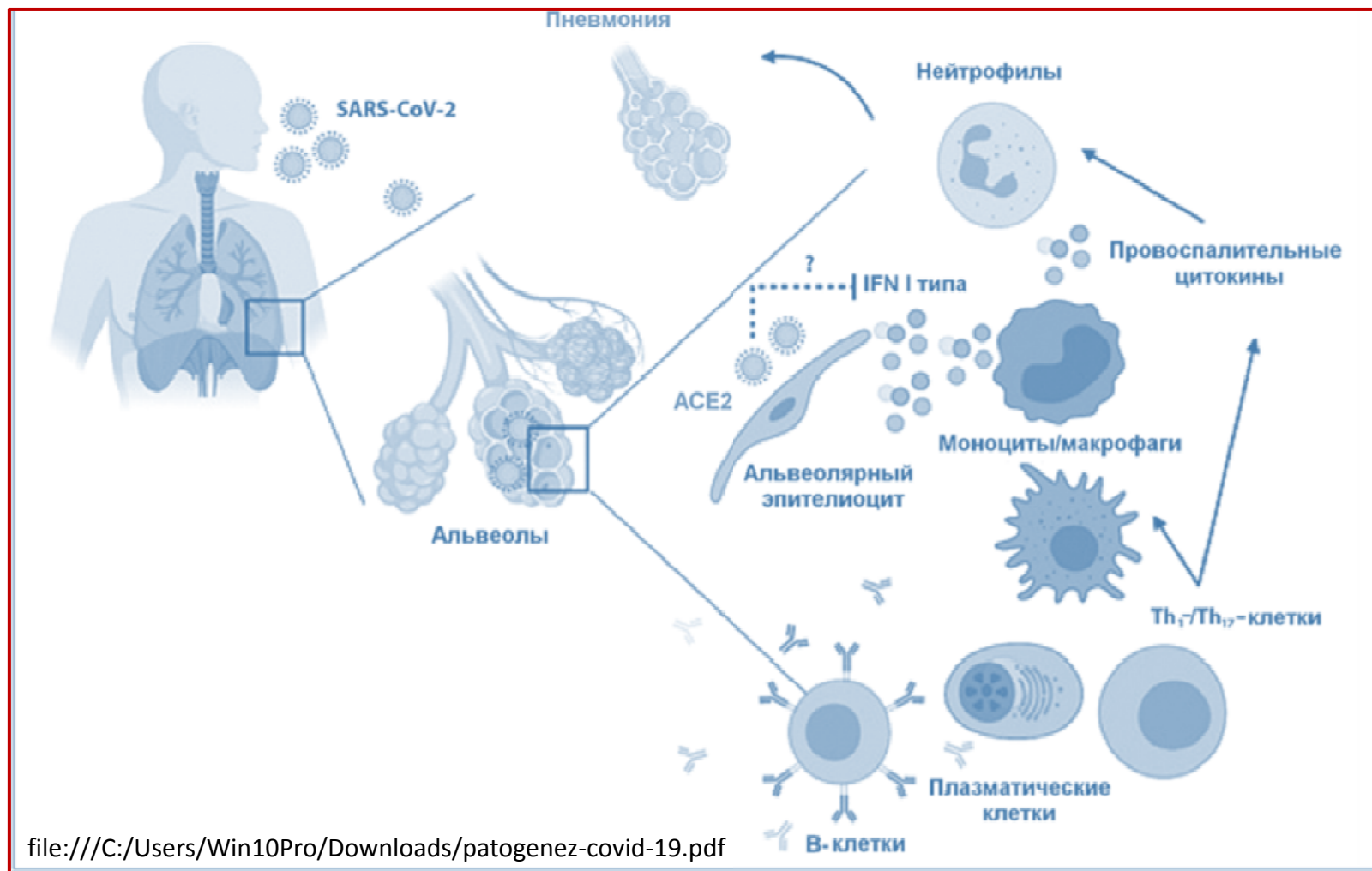
## Тяжелое течение COVID-19

По неизвестным причинам, в том числе, из-за наличия сопутствующей патологии, индивидуальной предрасположенности или высокой вирусной нагрузки SARS-CoV-2, у ряда пациентов болезнь протекает в более тяжелой форме.

Неадекватный иммунный ответ характеризуется лимфопенией и подавлением CD4<sup>+</sup> Т-клеток. В отсутствие полноценной активации CD4<sup>+</sup> Т-клеток, В-клетки генерируют ответ поликлональных антител, который может быть неэффективным для нейтрализации SARS-CoV-2. Повышенное количество истощенных Т-клеток, которые экспрессируют высокие уровни белка запрограммированной гибели (PD1), предполагает снижение пролиферации и активности CD4<sup>+</sup> Т-клеток. Сходным образом, NK-клетки обнаруживают повышенные уровни ингибирующего CD94-NK группы 2 A (NKG2A).

Нарушение цитотоксической активности приводит к стойкому выделению вируса, что усиливает активацию макрофагов и нейтрофилов и приводит к массовому производству цитокинов - гиперцитокинемии. Несбалансированный, чрезмерно активный врожденный иммунный ответ при COVID-19 проявляется как тяжелое заболевание, характеризующееся обширной интерстициальной двусторонней пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом. Генерация избыточных цитокинов и нарушение гемостаза приводят к системному поражению сосудов, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС) и недостаточности жизненно важных органов (Luca Perico et al, 2020).

# Основные звенья патогенеза COVID-19



COVID-19 инфицирует клетки, связанные с рецептором ACE 2, который экспрессируется в эпителиальных клетках легких и кишечника, в эндотелиальных клетках, клетках сердца, почечных канальцах, нейронах, альвеолярных моноцитах и макрофагах. Сосудистый эндотелий является активным паракринным, эндокринным и аутокринным органом, который участвует в регуляции сосудистого тонуса и поддержания сосудистого гомеостаза. Эндотелиальная дисфункция является основной детерминантой микрососудистой дисфункции, ведущей к сужению сосудов с последующей ишемией органов, воспалением, отеком тканей и прокоагулянтным состоянием.

## **Влияние инфекции SARS-CoV-2 на функцию эндотелиальных клеток и системную коагуляцию**

SARS-CoV-2 напрямую инфицирует эндотелиальные клетки из-за их высокого уровня экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и трансмембранной протеазы серина 2 (TMPRSS2). После связывания SARS-CoV-2, ACE2 интернализуется. Недостаток ACE2 на эндотелиальных клетках способствует прогрессированию воспалительных и тромботических процессов, запускаемых локальной гиперактивностью ангиотензина II (Ang II). Ингибирование ACE2 путем связывания SARS-CoV-2 снижает ACE2-опосредованное преобразование Ang II в Ang 1-7, вазоактивный лиганд рецептора MAS. Снижение активации рецепторов MAS вызывает провоспалительный фенотип за счет повышенной активации рецепторов ангиотензина 1 типа (AT<sub>1</sub>R). Кроме того, снижение уровней ACE2 ограничивает деградацию брадикинина (DABK) до неактивных пептидов, что в конечном итоге приводит к усилению тромботической передачи сигналов через активацию рецепторов брадикинина (BKR).

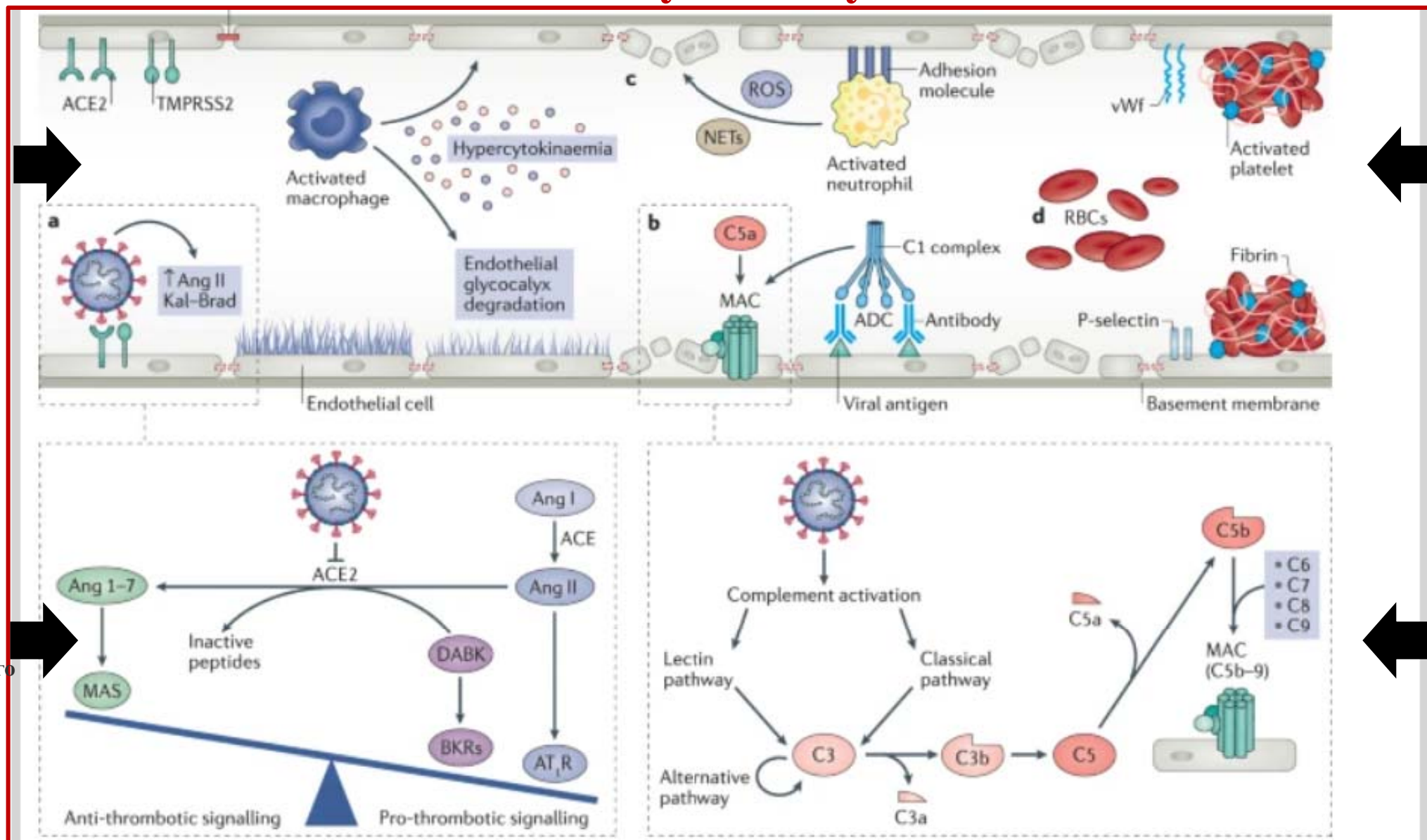
SARS-CoV-2 также активирует систему комплемента - важный компонент врожденного иммунного ответа. Каскад комплемента может быть активирован тремя разными путями, классическим, лектиновым и альтернативным, которые разрешаются вокруг образования конвертаз, расщепляющих C3, генерируя провоспалительный пептид C3a и большое количество C3b, опсонизирующее патогены. C3b также образует конвертазу C5, которая приводит к высвобождению мощного анафилатоксина C5a, а также фрагмента C5b-9, ответственного за формирование комплекса мембранной атаки (MAC) C5b-9 на клетках-мишенях, конечной точки активации комплемента.

Провоспалительные цитокины и хемокины, высвобождаемые активированными макрофагами, усиливают порочный круг нарушения целостности сосудов, коагуляции и тромбоза за счет разрушения эндотелиального гликокаликса, активации системы свертывания и ослабления антикоагулянтных механизмов. Адгезивный фенотип эндотелиальных клеток, индуцированный воспалительными цитокинами и хемокинами, способствует инфильтрации нейтрофилов, которые продуцируют большое количество гистотоксических медиаторов, включая активные формы кислорода (ROS) и внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET), что в конечном итоге приводит к повреждению эндотелиальных клеток.

Активированные эндотелиальные клетки инициируют коагуляцию путем экспрессии P-селектина, фактора фон Виллебранда (vWF) и фибриногена, что приводит к образованию фибрина, прогрессирующей агрегации тромбоцитов и эритроцитов (RBC), что в конечном итоге приводит к системному тромбозу и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (Luca Perico et al, 2020).

Дополнительные механизмы, такие как снижение активности эндотелиальной синтазы оксида азота и уровней оксида азота, а также высвобождение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) как следствие системной гипоксии, вызванной ОРДС, также были предложены в качестве ключевых патогенетических процессов.

# Влияние инфекции SARS-CoV-2 на функцию эндотелиальных клеток и системную коагуляцию



еждение  
телия

ние  
отического  
ния

Ак  
кл  
кр

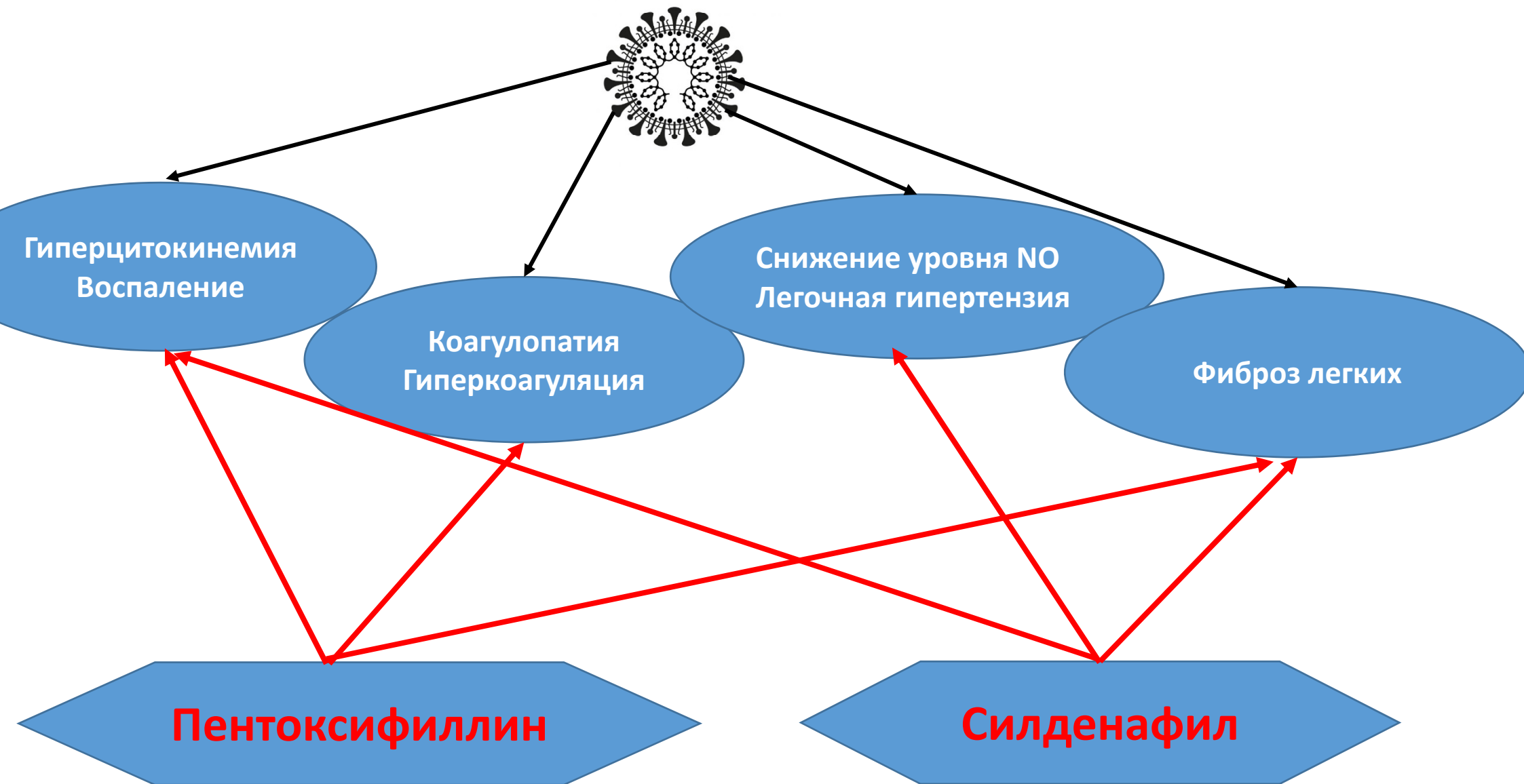
Ак  
ком

## Обзор препаратов, предлагаемых в качестве потенциальных ингибиторов одного или нескольких этапов жизненного цикла SARS-CoV-2 и проходящих экспериментальные исследования 2 июля 2020 г. - источник: [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) .

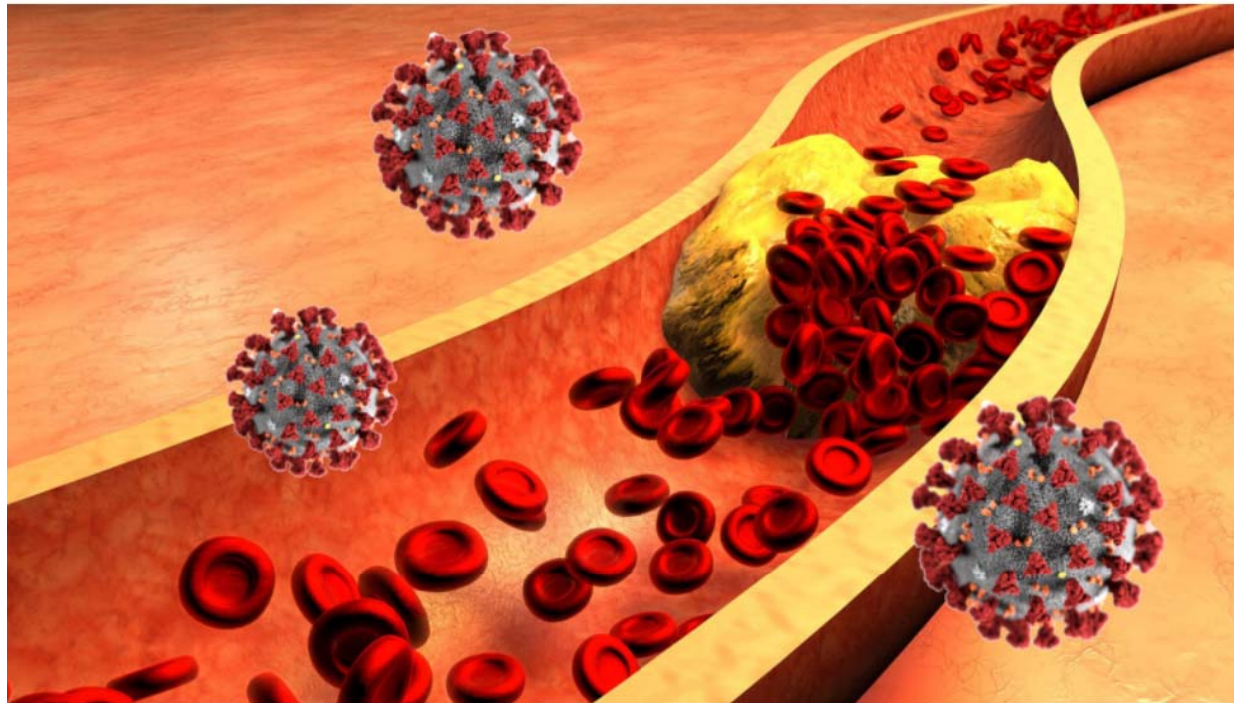
Препарат, классификация, статус, элемент	Предлагаемый механизм заражения SARS-CoV-2
Антибиотическая	Он может подавлять синтез ДНК и РНК, подавлять активность тромфоцитов, обладать антиагрегационными свойствами и может предотвратить образование тромбов.
Антикоагулянт	Энноксапарин Снижает концентрацию D-димеров и предотвращает нарушения гемостаза.
Антиагрегант	Пентоксифиллин Подавляет синтез провоспалительных цитокинов; подавляет агрегацию тромбоцитов и способствует фибринолитической активности
Антигипертензивный	Активатор пламиногена Нацеливание на свертывающую и фибринолитическую системы может ограничить прогрессирование ОРДС и снизить риск смерти, вызванной ОРДС.
Антигипертензивный	Дувелисиб Ингибирование PI3K с помощью дувелисиба может потенциально подавлять aberrantную гиперактивацию врожденной иммунной системы, преимущественно поляризовать макрофаги, уменьшать легочное воспаление и ограничивать устойчивость вируса.
Антигипертензивный	Бевацизумаб Подавление отека легких у пациентов с COVID-19 с ОРДС
Антигипертензивный	Этопозид Для противодействия гипервоспалительным симптомам, вызванным цитокиновым штормом
Антигипертензивный	Мелфалан Сверхмалые дозы мелфалана оказывают местное и системное противовоспалительное действие и снижают активацию лимфоцитов.
Антигипертензивный	Ниволумаб Нормализация иммунитета, вызванная ниволумабом, может стимулировать противовирусный ответ и предотвращать развитие ОРДС
Антигипертензивный	Празосин Он предотвращает цитокиновый шторм и заметно увеличивает выживаемость после воспалительных стимулов в доклинических моделях.
Антигипертензивный	Прогестерон Это может снизить иммунный ответ
Антигипертензивный	Пиридостигмин Ингибиторы ацетилхолинэстеразы могут действовать как иммуномодуляторы при вирусных инфекциях, потенциально уменьшая воспалительный каскад, наблюдаемый у тяжелобольных пациентов с COVID-19.
Антигипертензивный	Равулизумаб Он может противодействовать гипервоспалительным симптомам, вызванным цитокиновым штормом.
Антигипертензивный	Сарграмостим Это может принести пользу пациентам с ОРДС из-за контакта с COVID-19, которые подвергаются значительному риску смерти.
Антигипертензивный	Силденафила цитрат Он ингибирует индуцибельную синтазу оксида азота - фермент, активирующий каскад воспалительных процессов
Антигипертензивный	Транексамовая кислота Снижает повышенный уровень плазмينا / пламиногена.
Антигипертензивный	Улинастатин Он может противодействовать гипервоспалительным симптомам, вызванным цитокиновым штормом.
Антигипертензивный	Зилукоплан Он может подавлять острое повреждение легких после COVID-19 и способствовать механизмам восстановления легких.



# Терапевтические мишени при COVID-19



# Пентоксифиллин



Пентоксифиллин - метилированное производное ксантина, состоящее из связанных пиримидиндионовых и имидазольных колец. Метилксантины широко использовались в терапевтических целях на протяжении десятилетий, с доказанной терапевтической пользой в различных медицинских сферах (Talík et al., 2012).

# Эффекты пентоксифиллина

## Улучшает реологические свойства крови:

улучшает микроциркуляцию;

оказывает ангиопротективное действие и слабое миотропное сосудорасширяющее действие, несколько снижает периферическое сопротивление сосудов и оказывает умеренное положительное инотропное действие. Незначительно расширяет коронарные сосуды;

уменьшает вязкость крови вследствие снижения концентрации фибриногена в плазме и подавления агрегации эритроцитов и тромбоцитов;

повышает эластичность эритроцитов в результате ингибирования фосфодиэстеразы и повышения содержания циклического аденозинмонофосфорной кислоты в эритроцитах со снижением концентрации внутриклеточного кальция в гладких мышцах сосудов и в форменных элементах крови;

увеличивает концентрацию кислорода в тканях.

## Вызывает противовоспалительный эффект:

Пентоксифиллин ингибирует 5'-нуклеотидазу и фосфодиэстеразу, что приводит к повышению уровня цАМФ, увеличению активности протеинкиназы А и изменению регуляции транскрипции провоспалительных генов посредством модуляции факторов NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B. Пентоксифиллин подавляет уровни транскрипции и экспрессии TNF $\alpha$ , IL1b, IL6, IFN $\gamma$ , ICAM1 и VCAM1;

вследствие ингибирования 5'-нуклеотидазы препарат снижает выработку аденозина и инозина из аденозинмонофосфата аденозинмонофосфата соответственно, таким образом, подавляя патологически важный провоспалительный путь рецептора аденозина A<sub>2</sub>A. Все перечисленные механизмы способствуют выраженному противовоспалительному эффекту пентоксифиллина.

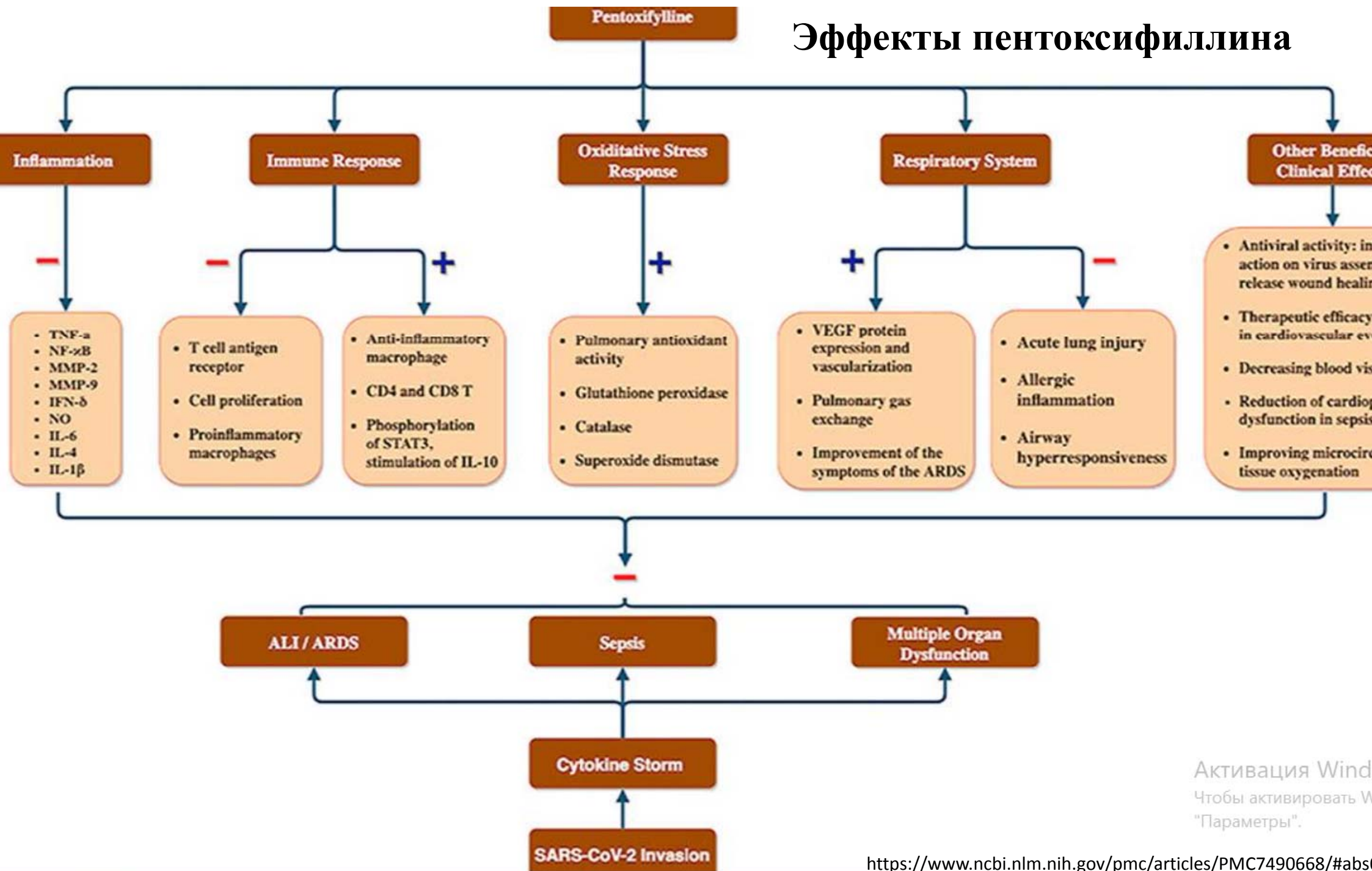
## Влияет на ренин-ангиотензиновую систему:

Показано, что пентоксифиллин ингибирует экспрессию рецептора ангиотензина 1. То есть, применение пентоксифиллина может рассматриваться многообещающим полезным терапевтическим инструментом при COVID-19, поскольку ренин-ангиотензиновая система является одной из наиболее важных систем, активируемых во время окислительного стресса.

## Подавляет фиброз тканей

Пентоксифиллин ингибирует TGF- $\beta$ 1 и предотвращает отложение коллагена I типа. Несколько исследований *in vitro* показали, что пентоксифиллин ингибирует пролиферацию фибробластов и продукцию внеклеточного матрикса.

# Эффекты пентоксифиллина



Активация Wind  
Чтобы активировать W  
"Параметры".

# Результаты исследований: антиагрегантный эффект пентоксифиллина

Пентоксифиллин и его метаболиты снижают вязкость крови, улучшают кровоток и оксигенацию тканей. Точный механизм действия на сегодня изучен не до конца, вероятно, несколько путей.

Пентоксифиллин увеличивает гибкость красных кровяных телец за счет увеличения уровня АТФ и нуклеотидов в эритроцитах. Обширные открытые и плацебо-контролируемые исследования показали, что прием пентоксифиллина от 600 до 1200 мг/день в течение как минимум 6 недель приводит к субъективному и объективному улучшению состояния у 60-100% пациентов с периферическими сосудами (A Ward, 1987). Он снижает вязкость крови за счет уменьшения агрегации эритроцитов и стимуляции фибринолиза для снижения концентрации фибриногена в плазме (и, следовательно, его действие).

Пентоксифиллин - ингибитор фосфодиэстеразы. Блокируя мембраносвязанную фосфодиэстеразу, он повышает концентрацию циклического АМФ. Он также подавляет синтез тромбоксана и простациклина. Эти эффекты приводят к снижению агрегации тромбоцитов. Кроме того, в сочетании с нарушениями кровообращения пентоксифиллин продемонстрировал снижение адгезии тромбоцитов к стенке сосуда (A Ward, 1987).

Пентоксифиллин вызывает расширение сосудов в сосудистом русле скелетных мышц за счет повышения уровня АТФ и увеличения цАМФ (Kamphuis J, 1994).

Пентоксифиллин подавляет свободные радикалы лейкоцитов образующиеся во время

# Результаты исследований: улучшение органоциркуляции

Многие исследования на животных продемонстрировали роль пентоксифиллина в уменьшении ишемического реперфузионного повреждения, нефротоксичности, вызванной различными средствами, инфекции и воспаления.

Пентоксифиллин минимизировал повреждение слизистой оболочки кишечника, вызванное ишемией, во время реперфузии у крыс (Brasileiro JL, 2013).

Пентоксифиллином ослабляло вызванное метотрексатом повреждение печени и гибель клеток и подавляло повышение уровня азота мочевины и креатинина в сыворотке (Kasvadi I, 2011).

Пентоксифиллин оказывает благоприятное гастропротекторное действие против различных повреждений желудка за счет улучшения микроциркуляции желудка у крыс. Этот эффект, вероятно, связан с повышенной активностью синтазы оксида азота, местным увеличением оксида азота и ослаблением окислительного метаболизма и провоспалительных цитокинов (Keciceń S, 2004).

## **Результаты исследований: противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект пентоксифиллина**

Было показано, что пентоксифиллин вызывал значительное снижение продукции TNF- $\alpha$  в культивируемых стимулированных липополисахаридом (LPS) альвеолярных макрофагов и моноцитов периферической крови от пациентов с показанием для бронхоальвеолярного лаважа (Poulakis et al. др., 1999).

Результаты исследования Tong et al., 2003 показывают, что пентоксифиллин подавляет выработку провоспалительными и противовоспалительными медиаторами. Данные другого исследования на крысиной модели продемонстрировали, что пентоксифиллин подавлял цитокин-индуцированный нейтрофильный TNF- $\kappa$ B, матриксную металлопротеиназу-2 и -9 и содержание миелопероксидазы (Deree et al., 2002).

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование показало, что лечение пентоксифиллином значительно снижает циркулирующие уровни провоспалительного TNF- $\alpha$  (Brie et al., 2002).

Иммуномодулирующая активность пентоксифиллина была продемонстрирована на линиях клеток (Suresh et al., 1999). Пентоксифиллин увеличивает иммунную память в CD4 и CD8 Т-клетках, ингибирует апоптоз опосредованного Т-клеточного апоптоза, который приписывается пути, опосредованному связыванием аденозин 3', 5'-монофосфат (цАМФ) - протеинкиназа А (РКА) (Suresh et al. др., 2002). Было показано, что пентоксифиллин способен ослаблять апоптоз, вызванный TNF- $\alpha$ , IFN- $\delta$  и оксидом азота (Brown et al., 2002).

В рандомизированном двойном слепом контролируемом клиническом исследовании пентоксифиллин

# Результаты исследований: антиоксидантный эффект пентоксифиллина

Эффект пентоксифиллина в повышении выживаемости при гипероксии была показана на животных (Almario et al., 2012). Полученные данные предполагают, что пентоксифиллин усиливает ферментативную активность ферментов, таких как глутатионпероксидаза, каталаза и супероксиддисмутаза (Hsu et al., 1988). Предварительное рандомизированное клиническое исследование (100 мг, TDS в течение 12 недель) продемонстрировало улучшение газообмена в легких у пациентов с ХОБЛ. Механизмом этих результатов могло быть увеличение сердечного выброса и парциального давления в смешанной венозной крови (Naas et al., 1990).

Одним из важных открытий было то, что лечение пентоксифиллином усиливало васкуляризацию за счет экспрессии белка фактора роста эндотелия сосудов (Almario et al., 2012). Показано, что пентоксифиллин не только подавляет провоспалительные макрофаги, но также усиливает заживление ран при ожогах и травмах легких, вызванных азотом и ипритом (Sunil et al., 2014).

В клинических руководствах по лечению радиационно-индуцированного фиброза легких пентоксифиллин в настоящее время рекомендуется для профилактики и лечения этого состояния (Naranjo et al., 2017). Пентоксифиллин подавляет фиброз тканей, блокируя Трансформирующий ростовой фактор бета (TGF-β) и синтез коллагена I типа (Valente E.G., 2003; Raetsch C., 2002). Несколько исследований in vitro показали, что пентоксифиллин подавляет пролиферацию фибробластов и продукцию внеклеточного матрикса (Lee et al., 2005; Duncan M.R., 1995; Muldowney J.A.S., 2012). Ли и его коллеги (Lee J.G., 2017) проверили эффект пентоксифиллина на экспериментальной модели радиационно-индуцированного фиброза легких у крыс. Они обнаружили снижение уровней экспрессии как фибронектина, так и ингибитора активатора плазминогена – 1 (PAI-1). Это особенно актуально, учитывая то, что экспрессия PAI-1 повышена при фиброзных состояниях. Действительно, PAI-1 способствует снижению скорости фибринолиза и последующему накоплению компонентов внеклеточного матрикса, включая фибронектин, что приводит к фиброзу (Lee et al., 2003).



## Результаты исследований:

### Противовирусный эффект пентоксифиллина

Лечение тяжелого ОРДС показало, что введение пентоксифиллина в дозе 100 мг 3 раза в день в течение семи дней, а затем 400 мг перорально три раза в день способствует снижению симптомов ОРДС, подавлению среднего уровня TNF и повышению (Montravers et al., 1993). Поэтому неудивительно, что пентоксифиллин для лечения связанного с инфекцией SARS, был предложен в 2003 году (Martín et al., 2003).

Противовирусные свойства пентоксифиллина против вируса клещевого энцефалита, герпеса, вируса осповакцины и ротавируса были продемонстрированы *in vitro*, и широкий спектр противовирусной активности пентоксифиллина (Amvros'eva et al., 2000) также согласуется с предыдущим отчетом, который продемонстрировал ингибирование репликации вируса иммунодефицита человека-ВИЧ типа 1 в мононуклеарных фракциях периферической крови человека (Fazely et al., 1991).

Donado et al., 2020 предложили использование пентоксифиллина в качестве лечения COVID-19. Лечение пентоксифиллином было связано с увеличением на 11,83, 116,68) количества лимфоцитов и снижением на 29,61% (ДИ 95% 15,11, 116,68) среднего ЛДГ. Хотя наблюдалась тенденция к сокращению количества дней госпитализации, смертности и доли пациентов, нуждающихся в интубации, статистически значимых изменений по этим параметрам не обнаружено.

Вывод: Таким образом, пентоксифиллин с доказанными терапевтическими



# Силденафил

ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). Оказывает иммуномодулирующее, вазодилаторное, дезагрегантное действие. Находит применение в кардиологии, нефрологии, дерматологии, онкологии и гинекологии, а также широко используется для лечения эректильной дисфункции.

# Эффекты силденафила- кардиопротекторный

Многочисленные исследования продемонстрировали **кардиопротективный эффект** силденафила на животных моделях и на людях. Основные молекулярные механизмы включают ингибирование активации ангиотензина II, активацию эндотелиальной синтазы оксида азота, циклического гуанозинмонофосфата и индуцибельной синтазы оксида азота, фосфорилирование внеклеточной сигнально-регулируемой киназы, протеинкиназы C, адренергической передачи сигналов. Кардиозащитные эффекты обусловлены улучшением легочного кровообращения, а также прямым воздействием на миокард.

## Прямые миокардиальные эффекты

PDE5 активирует сигнальные пути, участвующие в предотвращении апоптоза (например, увеличение отношения регуляторов апоптоза Bcl-2 к Bax) и улучшении функции митохондрий. Было высказано предположение, что защитные механизмы возникают через постишемическое ремоделирование, учитывая, что защита наблюдается даже при введении PDE5 через 3 дня после инфаркта.

## Вазодилатация коронарных артерий

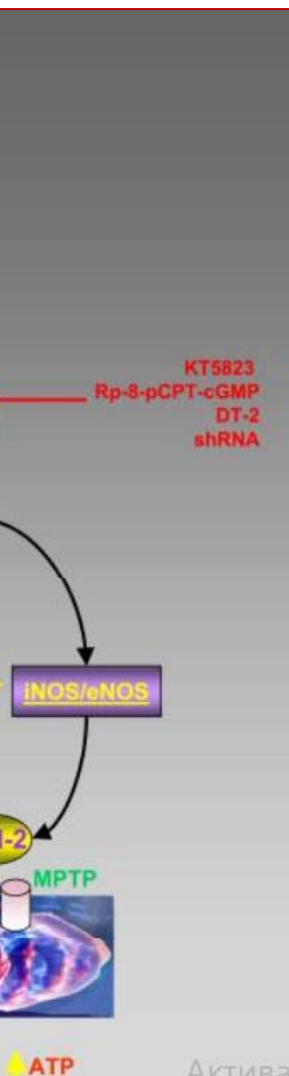
Силденафил у людей с коронарной болезнью даже при однократном введении вазодилатировал коронарные артерии. Хотя это не было воспроизведено в последующем двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с использованием непрерывной инфузии силденафила.

## Снижение постнагрузки

PDE5 вызывает умеренное кратковременное снижение АД, в то время как ЧСС существенно не изменяется, тем самым снижая произведение скорость-давление.

## Антиаритмические эффекты

Исследования на животных с ИМ продемонстрировали антиаритмическое действие PDE5is. При ишемии-реперфузии изолированных сердец крыс предварительная обработка силденафилом защищала от фибрилляции желудочков, что сопровождалось уменьшением размера инфаркта и улучшением восстановления левого желудочка. Антиаритмические эффекты могут быть связаны с уменьшением ишемической нагрузки, вторичной по отношению к вазодилатации коронарных артерий и уменьшению постнагрузки. PDE5 оказывают электрофизиологическое действие на сердечные миоциты, что может способствовать прямому антиаритмическому действию





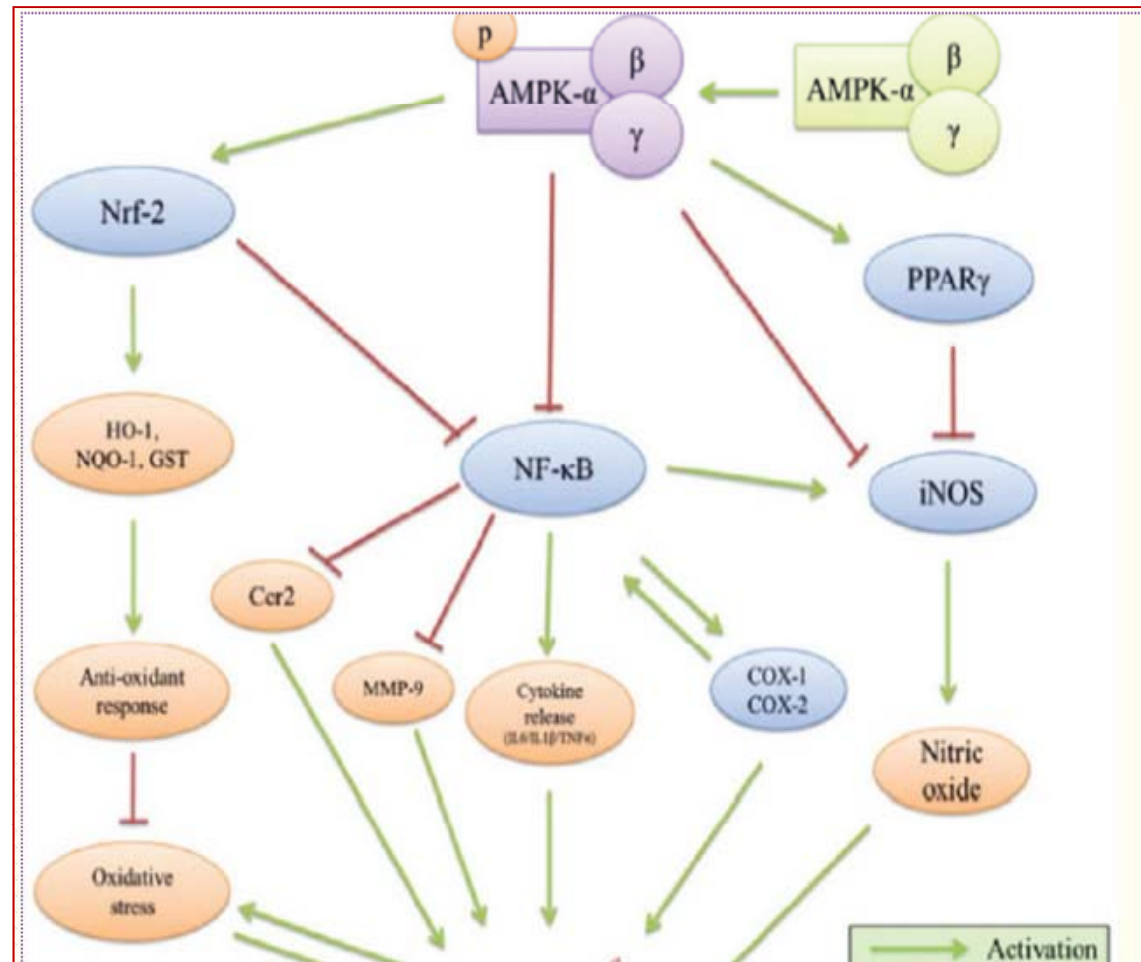
# Силденафила- противовоспалительный

дает противовоспалительный эффект.

Связь между активацией AMPK (аденилаткиназа) и производством eNOS (оксид азота), естественного и необходимого фактора, AMPK подавляет синтез iNOS (синтетаза оксида азота). Увеличение его концентрации становится одним из факторов, ответственных за воспалительный каскад.

Силденафил ингибирует iNOS. Многочисленные исследования показали, что процесс ингибирования гемодинамических параметров NO-синтазы с силденафилом во время острой фазы заболевания, при COVID-19. Снижение iNOS и увеличение eNOS приведет к устранению воспаления. Ингибиторы PDE5 могут предложить новую стратегию лечения COVID-19 за счет противодействия воспалению, подавлению рецептора AT-1; воздействуя на рецептор, таким образом уменьшая провоспалительные эффекты, уменьшая инфильтрацию и повреждение сосудов, уменьшая альвеолярное кровоизлияние и предотвращая переход эндотелиальных и гладкомышечных клеток в легочной артерии, предотвращение

воспалительный каскад



# Результаты исследований силденафила

силденафил, первый PDE5i, был впервые одобрен для лечения эректильной дисфункции, а затем при первичной легочной гипертензии. В RAAS было показано, что силденафил увеличивает циркулирующего ACE2 и оказывает двойное действие на баланс ангиотензин II - AT1-T2, с неопределенным влиянием на COVID-19 (Wang G, 2015; Kosutova P, 2018; Guerra-Mora n AK, 2012).

наблюдались положительные эффекты лечения силденафилом в отношении ангиогенеза и регуляции тромбоцитов (Gokakin AK, 2012). Потенциальные преимущества респираторные, воспалительные, сосудистые и иммунологические параметры использованы в качестве потенциального препарата против COVID-19 (Kniotek M, 2017), который защищает на второй и третьей стадиях и проходит тестирование в одном клиническом испытании

численные исследования продемонстрировали кардиопротекцию силденафила на животных моделях (Guoxing Wang, 2015; Guazzi M., 2011; Zhang Q., 2014; Das S., 2002; Fisher P.W., 2005; 2012; Isidori A.M., 2015). Основные молекулярные механизмы включают ингибирование ангиотензина II, активацию эндотелиальной синтазы оксида азота, циклического GMP и индуцибельной синтазы оксида азота, фосфорилирование внеклеточной сигнальной молекулы, протеинкиназы C, адренергической передачи сигналов (Das A., 2005; Salloum F.N., 2008; 2015, Anindita Das, 2009).

силденафил может также снижать смертность при идиопатическом фиброзе легких (Rochweg) и при идиопатическом заболевании легких также предварительные данные свидетельствуют о том что

# Результаты исследований силденафила

исследования, демонстрирующие эффективность и переносимость силденафила при легочной гипертензии (ЛАГ), продолжают накапливаться, а недавний Кокрановский обзор и пришли к выводу, что пациенты с ЛАГ, которые получали ингибиторы ФДЭ-5, имели меньшую вероятность краткосрочной смерти, чем пациенты, получавшие плацебо. Испытаний включали участников с ЛАГ. Участники с ЛАГ, получавшие ингибиторы PDE5, значительно улучшили свой функциональный класс по ВОЗ (отношение шансов (OR) 8,59, 95% доверительный интервал (CI) от 3,95 до 18,72; 4 испытания, 282 участника), увеличилось расстояние на 48 метров дальше (95 % ДИ от 40 до 56; 8 испытаний, 880 участников) и снижение вероятности смерти в течение средней продолжительности 14 недель (95% ДИ от 8 до 14; 8 испытаний, 1119 участников) по сравнению с плацебо (доказательства высокой достоверности). При приеме ингибиторов ФДЭ5 наблюдался повышенный риск нежелательных явлений, головной боли (ОШ 1,97, 95% ДИ 1,33–2,92; 5 испытаний, 848 участников), желудочно-кишечных расстройств (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,07–2,48; 5 испытаний, 848 участников), приливы крови (OR 1,83 до 9,26; 3 испытания, 748 участников), боли в мышцах и суставах (OR 2,52, 95% ДИ от 1,07 до 5,71; 4 испытания, 792 участника) (Barnes H, 2019).

Исследование Dal Mogo F. И соавт., 2020 предложили использовать PDE5-и для лечения COVID-19. Исследование S., 2005 показал, что оксид азота подавляет цикл репликации коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома. Ahluwalia et al. успешно пролечил пациента с COVID-19 со сложным

# ВЫВОДЫ

нашему мнению, профиль действия пентоксифиллина и  
ила отвечает нескольким звеньям патофизиологии  
). Противовирусные, противовоспалительные,  
антные, иммуномодулирующие, дезагрегантные,  
атирующие и респираторные эффекты, низкая цена и  
я безопасность, дают основание рассматривать их в  
потенциальных препаратов в адьювантной терапии в  
с другими лекарствами для лечения больных с тяжелой  
русной инфекцией COVID-19.