



¹ Городская
клиническая больница
имени С.П. Боткина,
Москва

² Научный центр
неврологии, Москва

Современный взгляд на назначение антиагрегантных препаратов для вторичной профилактики некардиоэмболического ишемического инсульта

М.А. Домашенко¹, М.Ю. Максимова², М.М. Танащян²

Адрес для переписки: Максим Алексеевич Домашенко, mdomashenko@gmail.com

Представлены рекомендации по антитромботической вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта. На основании данных клинических исследований рассматриваются преимущества и недостатки применения ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и дипиридамола.

Ключевые слова: ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, вторичная профилактика, тромбоцитарные антиагреганты, дипиридамола

Всем пациентам, перенесшим ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), показана антитромботическая терапия двумя группами препаратов: пероральными антикоагулянтами и тромбоцитарными антиагрегантами в зависимости от патогенетического подтипа ИИ. Во вторичной профилактике кардиоэмболических ИИ, как правило, используются антикоагулянты, некардиоэмболических ИИ (атеротромботических, лакунарных, криптогенных) – тромбоцитарные антиагреганты.

Эффективность и безопасность профилактики антиагрегантами повторных некардиоэмболических ИИ подтверждены результатами метаанализа данных 287 исследований, в которых приняли

участие более 200 тыс. пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф. На фоне антитромбоцитарной терапии число случаев нефатального инсульта сократилось в среднем на 25%, а сосудистой смертности – на 23%. Как установил метаанализ 21 рандомизированного исследования, у 18 270 пациентов, перенесших ИИ или ТИА, антиагрегантная терапия по сравнению с плацебо способствовала снижению относительного риска развития нефатального инсульта на 28%, а фатального – на 16% [1].

Ацетилсалициловая кислота

Наиболее изученным антиагрегантом, применяемым во вторичной профилактике ИИ и ТИА, является ацетилсалициловая кислота (АСК). Клиническая эф-

фективность вторичной профилактики ИИ с использованием АСК впервые продемонстрирована в 1977 г. В дальнейшем многочисленные международные плацебоконтролируемые исследования подтвердили эффективность применения АСК в дозах от 50 до 1300 мг/сут для профилактики повторного ИИ или ТИА [1, 2].

Первый в мировой клинической практике опыт использования малых доз АСК (1 мг/кг/сут) у пациентов с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии, осуществленный в Научно-исследовательском институте неврологии РАМН (в настоящее время Научный центр неврологии), показал быстрое и стойкое устранение гиперагрегальности тромбоцитов у пациентов с ИИ или ТИА в анамнезе из-за почти трехкратного снижения изначальной концентрации тромбосана А₂ в крови вне зависимости от пола больных и вида ишемического нарушения мозгового кровообращения [3].

В двух крупных международных контролируемых исследованиях сравнивали эффективность различных доз АСК у пациентов с ТИА или ИИ (1200 против 300 мг/сут и 283 против 30 мг/сут) [4, 5]. АСК и в высокой, и в низкой дозе оказалась



эффективной в профилактике ИИ. Однако высокие дозы ассоциировались с большим риском желудочно-кишечных кровотечений [1].

В вопросах выбора оптимальной суточной дозы АСК для профилактики и лечения ИИ немаловажную роль играют ее побочные эффекты. Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, АСК при пероральном приеме может оказывать не только местное (за счет раздражения слизистой оболочки), но и системное (за счет уменьшения синтеза простагландинов) повреждающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, в том числе с возникновением эрозий и язв, а также развитием желудочно-кишечных кровотечений. Частота этого осложнения напрямую зависит от суточной дозы: доза 300 мг/сут реже, чем 1200 мг/сут, вызывала ощущение дискомфорта в области живота (31 и 41% соответственно) и желудочно-кишечные кровотечения (3,1 и 4,8% соответственно) [6]. В то же время исследование ESPS2 показало, что и в низких дозах АСК не утрачивает полностью способность к индукции кровотечения, вероятно, из-за системного эффекта [7].

Клопидогрел

Учитывая данные рандомизированных исследований, в профилактике сосудистых событий несколько более эффективен, чем АСК, клопидогрел. Его эффективность на большой выборке пациентов (свыше 19 тыс.) с инсультом, инфарктом миокарда (ИМ) или патологией периферических сосудов оценивалась в исследовании CAPRIE [8]. Больные получали АСК в дозе 325 мг/сут или клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Первичное конечное событие – ИИ, ИМ, смерть вследствие сосудистой патологии – в группе клопидогрела наступало на 8,7% реже, чем в группе АСК. Тем не менее у больных, перенесших инсульт, влияние клопидогрела было не столь убедительным: на фоне его приема частота развития пер-

вичной конечной точки составила 7,2% (7,7% в группе АСК, $p = 0,26$). Из всей когорты пациентов, участвовавших в исследовании, только у пациентов с атеросклерозом и преимущественным поражением периферических артерий применение клопидогрела привело к дополнительному снижению относительного риска сердечно-сосудистых осложнений (на 23,8%). Частота побочных эффектов при назначении клопидогрела и АСК была сопоставима, при этом нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта чаще регистрировались у пациентов, принимавших АСК, а диарея и сыпь – у больных, получавших клопидогрел.

С учетом различных точек приложения и механизмов действия препаратов с антиагрегантным эффектом, а также вариабельности тромбоцитарного ответа представлялось теоретически оправданным их комбинированное использование для достижения аддитивного эффекта торможения агрегации.

В исследовании MATCH с участием 7599 пациентов, перенесших три месяца назад некардиоэмболический ИИ или ТИА и имевших дополнительные факторы риска, сравнивались эффективность и безопасность комбинированной терапии клопидогрелом 75 мг и АСК 75 мг/сут и монотерапии клопидогрелом 75 мг/сут [9]. Первичным конечным событием считали сочетание событий: ИИ, ИМ, сосудистую смерть или повторную госпитализацию, связанную с ишемическими эпизодами. Существенных преимуществ комбинированной терапии перед монотерапией клопидогрелом в отношении снижения частоты первичных конечных событий или повторных ишемических эпизодов не отмечено. Более того, комбинированная антитромбоцитарная терапия ассоциировалась с большей частотой жизнеугрожающих кровотечений по сравнению с монотерапией (2,6% против 1,3%). Эффективность комбинированной терапии клопидогрелом

(75 мг/сут) и АСК (325 мг/сут) по сравнению с монотерапией АСК (325 мг/сут) оценивали в исследовании CHARISMA. Спустя 28 месяцев наблюдения за 15 603 пациентами частота развития конечной точки (ИИ + ИМ + смерть от сосудистой причины) в группе комбинированной антиагрегантной терапии составила 6,8%, а в группе монотерапии – 7,3% ($p = 0,22$). Исследование не продемонстрировало преимуществ сочетанной терапии клопидогрелом и АСК перед монотерапией АСК [10]. Тем не менее у больных с предшествующим ИИ сочетанная антиагрегантная терапия сопровождалась уменьшением относительного риска повторного ИИ по сравнению с терапией АСК (6,9 и 7,9% соответственно) с небольшим увеличением частоты развития умеренных кровотечений (2,1 и 1,3% соответственно).

Таким образом, отсутствие дополнительной пользы от длительного приема комбинации АСК и клопидогрела наряду с увеличением риска геморрагических осложнений ограничивает применение данной комбинации в рутинной клинической практике за исключением ряда ситуаций (например, в течение года после коронарного стентирования, а также до трех месяцев после ангиопластики со стентированием брахиоцефальных артерий).

В исследовании ESPS2 с участием 6602 пациентов после ИИ или ТИА риск ИИ на фоне монотерапии АСК снизился на 18%, монотерапии дипиридамолом медленного высвобождения – на 16%, а их комбинации – на 37% [7]. Тем не менее ни один из используемых режимов антиагрегантной терапии не способствовал снижению риска смерти.

Схожие результаты получены в международном рандомизированном открытом исследовании ESPRIT, в котором приняли участие пациенты, в течение предшествующих шести месяцев перенесшие ТИА или некардиоэмболический ИИ и имеющие неврологический дефицит (не более 3 баллов по мо-

Неврология



дифицированной шкале Рэнкина) [11]. Сравнивались эффективность и безопасность комбинации «АСК (30–325 мг/сут) + дипиридамола медленного высвобождения (400 мг/сут)» и монотерапии АСК (30–325 мг/сут). Первичной конечной точкой (сосудистой смерти, нефатальных ИИ, ИМ, симптомных геморрагических осложнений) достигли 16% пациентов, находившихся на монотерапии АСК, и 13% пациентов, получавших сочетанное антиагрегантное лечение (отношение рисков 0,8, 95%-ный доверительный интервал 0,66–0,98). Это позволило авторам сделать вывод о более высокой эффективности комбинации АСК и дипиридамола медленного высвобождения по сравнению с монотерапией АСК во вторичной профилактике сосудистых осложнений ИИ атеротромботического генеза.

Проведенный после публикации результатов ESPRIT метаанализ, включивший в том числе все вышеописанные исследования по комбинированному применению дипиридамола медленного высвобождения и АСК, подтвердил достоверность выводов исследования ESPRIT о том, что сочетанный прием дипиридамола медленного высвобождения и АСК ассоциируется со снижением относительного риска инсульта, ИМ и сосудистой смерти [11]. Данный вывод заслуживает особого внимания в свете имевшихся опасений (полностью развенчанных результатами ESPRIT) о формировании так называемого коронарного синдрома обкрадывания у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и развитой сетью коллатералей на фоне приема дипиридамола, обладающего коронародилатирующим действием.

Самое крупное на сегодняшний день исследование по вторичной профилактике инсульта – двойное слепое плацебоконтролируемое исследование PROFESS (2008) [12]. В нем изучалась эффективность комбинации АСК (25 мг два раза в сутки) и дипиридамола медленного высвобождения (200 мг

два раза в сутки) по сравнению с клопидогрелом (75 мг/сут) в профилактике повторных инсультов. В исследование были включены 20 333 пациента старше 50 лет, которые перенесли некардиоэмболический ИИ в течение предшествующих 120 дней. В ходе более чем двухлетнего наблюдения было продемонстрировано, что частота развития повторных инсультов не отличалась в группе комбинированной антиагрегантной терапии (9%) и монотерапии клопидогрелом (8,8%). Эффективность в отношении достижения комбинированной конечной точки – инсульта, ИМ, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – была также практически одинаковой (13,1%). В группе комбинированной антитромбоцитарной терапии статистически чаще регистрировались геморрагические осложнения, вместе с тем по частоте кровотечений, угрожающих жизни, группы практически не отличались (1,3 по сравнению с 1,1%). В группе комбинированной антиагрегантной терапии значительно чаще отмечалась головная боль, в связи с чем почти 6% участников досрочно прекратили прием препарата.

Несмотря на убедительную доказательную базу, обобщенную выше, в ряде случаев при назначении антиагрегантов (чаще АСК) могут произойти повторные ИИ или ТИА, что может быть связано с возможной резистентностью к АСК и/или выраженной вариабельностью терапевтического ответа. Резистентность к АСК – лабораторный или клинический феномен [13]. Лабораторная резистентность к антитромбоцитарным лекарствам определяется как недостаточное блокирование остаточной реактивности тромбоцитов (в частности, ассоциированной с продуцируемым тромбоксаном A_2), несмотря на терапию антитромбоцитарными лекарствами [14]. Клиническая же резистентность представляет собой развитие на фоне приема АСК атеротромботических событий – последнее можно отнести

также к понятию «клинический неуспех терапии аспирином». Распространенность этого явления варьируется достаточно широко (от 2 до 43%), что в первую очередь связано с отсутствием общепринятой методики оценки указанного состояния [15]. Выдвигается ряд возможных причин аспиринорезистентности [13]:

- снижение биодоступности (например, недостаточная приверженность пациента лечению, снижение абсорбции препарата);
- нарушение связывания с циклооксигеназой первого типа (например, совместный прием с ибупрофеном);
- альтернативные пути активации тромбоцитов (например, повышенная чувствительность тромбоцитов к коллагену и аденозиндифосфату);
- повышенная возобновляемость пула тромбоцитов (например, при увеличении продукции тромбоцитов костным мозгом в связи с шунтирующими операциями);
- генетические полиморфизмы (например, однонуклеотидные замены в генах *COX-1* и *COX-2*);
- потеря антиагрегантного эффекта при длительном приеме АСК (тахифилаксия) и др.

Высокая вариабельность и неоднозначность критериев резистентности к АСК определяют широкий разброс, по данным разных авторов, в количестве пациентов, нечувствительных к АСК. На частоту резистентности к антиагрегантам влияет используемая тест-система. Кроме того, существует физиологическая вариабельность ответа тромбоцитов на индукторы тромбообразования вне зависимости от антиагреганта. Оптимальная степень ингибирования агрегационной активности тромбоцитов может быть обусловлена клинической ситуацией (коронарный атеросклероз, атеросклероз магистральных артерий головы и т.д.). Все это, однако, не должно стать препятствием для поиска наиболее оптимальной терапевтической тактики в каждом конкретном случае.



Основные принципы антиагрегантной терапии у пациентов, перенесших некардиоэмболический ИИ или ТИА

Рекомендации Европейской организации по борьбе с инсультом (2008) [19]	Уровень доказательности (степень рекомендаций) по рекомендациям Американской кардиологической ассоциации/Американской ассоциации по борьбе с инсультом (2014) [20]
Всем пациентам с некардиоэмболическим ИИ или ТИА рекомендовано назначение антиагрегантов (а не оральных антикоагулянтов) для профилактики повторных ИИ и других сердечно-сосудистых осложнений	Класс I (A)
Терапия выбора для профилактики повторного инсульта: <ul style="list-style-type: none"> ■ монотерапия АСК 50–325 мг/сут ■ комбинация АСК 25 мг и дипиридамола медленного высвобождения 200 мг два раза в сутки ■ монотерапия клопидогрелом 75 мг/сут Монотерапия клопидогрелом предпочтительна при аллергии на АСК	Класс I (A) Класс I (B) Класс IIa (B)
Антиагрегантный препарат выбирается индивидуально на основании профиля факторов риска, стоимости, переносимости, а также других клинических и фармакологических свойств	Класс I (C)
Комбинация АСК и клопидогрела, доказанно эффективная при назначении в течение 24 часов при малом инсульте, может приниматься до 90 суток. Далее назначается монотерапия антиагрегантами, поскольку комбинированная антиагрегантная терапия дольше 90 дней после малого инсульта имеет более высокий риск геморрагических осложнений, чем монотерапия антиагрегантами	Класс IIb (B) Класс III (A)
При развитии на фоне терапии АСК ИИ или ТИА увеличение дозы АСК необоснованно. Целесообразнее изменить схему антиагрегантной терапии. Однако сравнительных исследований монотерапии или комбинированной терапии у пациентов, перенесших ИИ или ТИА, не проводилось	Класс IIb (C)

Тот факт, что дисфункция эндотелия также играет роль в формировании резистентности тромбоцитов к антиагрегантам, определяет целесообразность поиска препаратов, уменьшающих ее выраженность, с целью коррекции невосприимчивости к терапии антиагрегантами и повышения эффективности профилактики повторных тромбоэмболических сосудистых событий. Разработка и внедрение новых антитромбоцитарных препаратов (или их сочетания) с иными механизмами действия – еще одно из возможных направлений преодоления резистентности тромбоцитов.

Дипиридамола

В число хорошо зарекомендовавших себя в ангионеврологии антиагрегантов входит дипиридамола. Снижение агрегационных свойств тромбоцитов под действием дипиридамола связано с подавлением тромбоцитарной фосфодиэстеразы и ингибированием адено-

зиндезаминазы, следствием чего становится повышение внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах. Будучи конкурентным антагонистом аденозина, дипиридамола препятствует его захвату форменными элементами крови (прежде всего эритроцитами), что приводит к увеличению плазменной концентрации аденозина и стимулирует активность тромбоцитарной аденилатциклазы. Важно, что дипиридамола влияет не только на клетки крови, но и на сосудистую стенку. Блокируя фосфодиэстеразу циклических аденозинмонофосфата и гуанозинмонофосфата, дипиридамола способствует их накоплению, что усиливает сосудорасширяющий эффект оксида азота и простаглицлина. У препарата также отмечены антиоксидантный эффект и свойство подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что тормозит развитие атеросклеротических бляшек [16].

Одно из наиболее крупных международных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований по изучению эффективности дипиридамола – исследование ESPS2, в котором приняли участие 6602 пациента, перенесших ИИ или ТИА [7]. Эффективность пролонгированной формы дипиридамола (400 мг/сут) и АСК (50 мг/сут) была сопоставима. Ранее нами было продемонстрировано благоприятное действие дипиридамола на основные клинические проявления хронических цереброваскулярных заболеваний, подтверждено антиагрегантное действие различных его доз (75 и 225 мг/сут) у таких пациентов [17]. Кроме того, нами продемонстрировано улучшение антиагрегационной активности сосудистой стенки при использовании дипиридамола в дозе 225 мг/сут по сравнению с дозой 75 мг/сут у пациентов длительным сосудистым процессом и повторными на-

Неврология



рушениями мозгового кровообращения [18].

Таким образом, можно рекомендовать дипиридамол в качестве средства для длительной вторич-

ной профилактики ИИ или ТИА при хронических цереброваскулярных заболеваниях, а также после некардиоэмболического инсульта на фоне антиагрегантной терапии.

Обобщенные рекомендации по антитромботической вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта представлены в таблице [19, 20]. *

Литература

1. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. 2002. Vol. 324. № 7329. P. 71–86.
2. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients: Antiplatelet Trialists' Collaboration // *BMJ*. 1994. Vol. 308. № 6921. P. 81–106.
3. Суслина З.А., Высоцкая В.Г. Антиагрегационное действие и клинический эффект малых доз аспирина при лечении больных с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии // *Клиническая медицина*. 1983. Т. 6. № 9. С. 51–59.
4. Hass W.K., Easton J.D., Adams H.P. et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients, Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 321. № 8. P. 501–507.
5. The Dutch TIA trial: protective effects of low-dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or nondisabling stroke. The Dutch TIA Study Group // *Stroke*. 1988. Vol. 19. № 4. P. 512–517.
6. Farrell B., Godwin J., Richards S. et al. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial: final results // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1991. Vol. 54. № 12. P. 1044–1054.
7. Diener H.C., Darius H., Bertrand-Hardy J.M. et al. Cardiac safety in the European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2) // *Int. J. Clin. Pract.* 2001. Vol. 55. № 3. P. 162–163.
8. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE): CAPRIE Steering Committee // *Lancet*. 1996. Vol. 348. № 9038. P. 1329–1339.
9. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone af-
10. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 16. P. 1706–1717.
11. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J. et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial // *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 6. № 2. P. 115–124.
12. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S. et al. Aspirin and extended release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 12. P. 1238–1251.
13. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance // *Lancet*. 2006. Vol. 367. № 9510. P. 606–617.
14. Хамидова З.М. Цереброваскулярная патология: гемореологические и генетические факторы прогрессирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
15. Macchi L., Sorel N., Christiaens L. Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance // *Curr. Pharm. Des.* 2006. Vol. 12. № 2. P. 251–258.
16. Eisert W.G. Dipyridamole // *Platelets* / ed. by A.D. Michelson. USA: Elsevier Science, 2002. P. 803–815.
17. Танашиян М.М., Домашенко М.А. Применение курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях // *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005. № 3. С. 8–11.
18. Танашиян М.М., Домашенко М.А. Дипиридамол в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний // *Нервные болезни*. 2012. № 3. С. 27–30.
19. Guidelines for management of ischaemic stroke / European Stroke Organisation, 2008 // www.eso-stroke.org/recommendations.
20. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2014. Vol. 45. № 7. P. 2160–2263.

Modern View on the Antiplatelet Drugs Appointment for Secondary Prevention of Noncardioembolic Ischemic Stroke

M.A. Domashenko¹, M.Yu. Maksimova², M.M. Tanashyan²

¹ City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow

² Scientific Center of Neurology, Moscow

Contact person: Maksim Alekseyevich Domashenko, mdomashenko@gmail.com

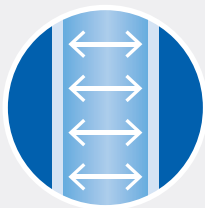
Recommendations for antithrombotic secondary prevention of noncardioembolic stroke are provided. The advantages and disadvantages of the use of acetylsalicylic acid, clopidogrel and dipyridamole are discussed on the basis of clinical studies.

Key words: ischemic stroke, transient ischemic attack, secondary prevention, platelet antiplatelet agents, dipyridamole

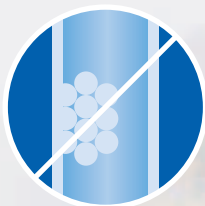
Курантил® N

ДИПИРИДАМОЛ

Вазодилатирующее средство¹
Антиагрегант¹



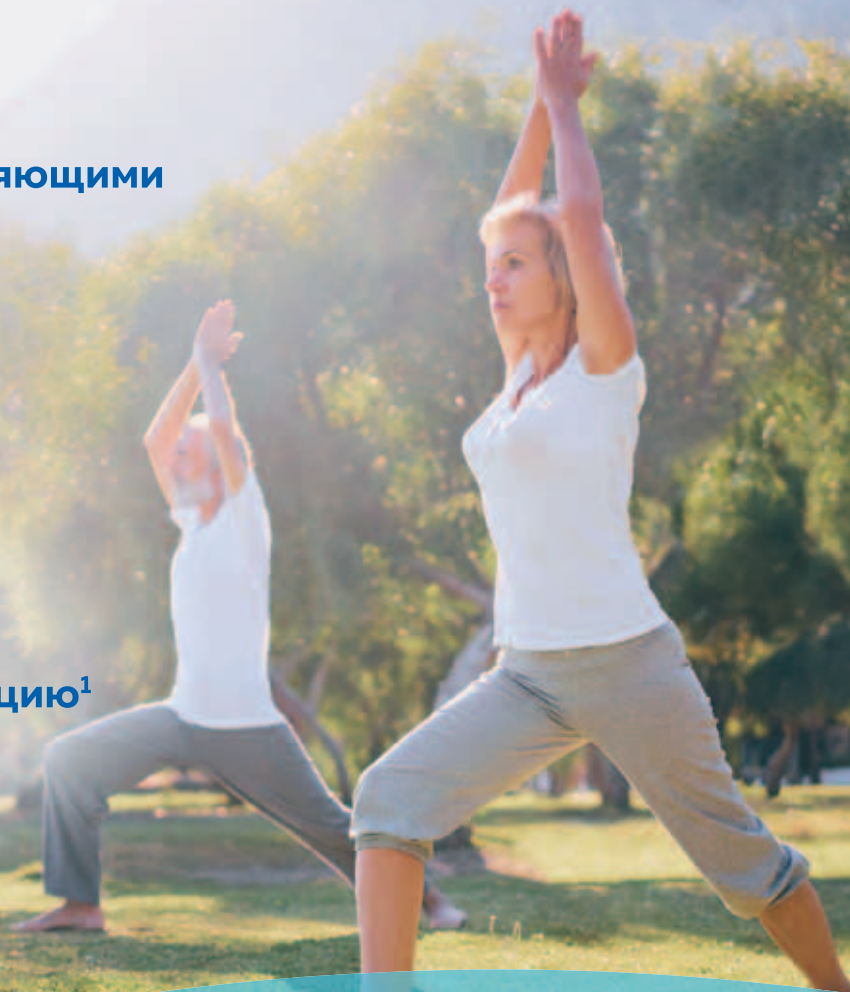
Обладает
сосудорасширяющими
свойствами¹



Препятствует
агрегации
тромбоцитов¹



Улучшает
микроциркуляцию¹



Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120¹
Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40¹

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил®N25, Курантил®N75 (МНН: дипиридамола). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Побочное действие нечасто (> 1/1000; <1/100: тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилаторами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (> 1/10000<1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофиллина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамола при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамола усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75–225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75–225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил® N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8–10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® N25 (N016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (П N013899/01-280312 и ПН013899/01-040614). Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПН016001/01-190112 и ПН016001/01-26092014), Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и П N013899/01-040614).

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>
RU_CUR_12_2017. Одобрено 28.11.2017



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ