Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы

О.В. Воробьева

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Воробьева, ovvorobeva@mail.ru

Дипиридамол, оказывающий антитромботическое действие, успешно используется для вторичной профилактики ишемического инсульта. Прогрессированию цереброваскулярной болезни способствуют атеросклероз и тромбоз, важную роль в развитии которых играют воспаление и окислительный стресс. Результаты исследований свидетельствуют, что дипиридамол обладает противовоспалительным, антиоксидантным и антипролиферативным свойством. Указанные потенциальные эффекты позволяют минимизировать риск прогрессирования цереброваскулярной болезни и улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: *дипиридамол, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты*

Дипиридамол был выведен на мировой рынок в 1960-е гг. как коронарный вазодилататор. И уже более полстолетия успешно используется как вазодилататор и антиагрегант.

В настоящее время доказана эффективность нескольких антиагрегантных препаратов и их комбинаций в отношении редукции рисков повторных церебральных ишемических событий у пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку некардиоэмболической природы [1]. Однако наиболее широкое применение получили ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел и комбинация дипиридамола с АСК.

Преимуществом антиагрегантных препаратов является минимизация риска прогрессирования заболевания в долговременной перспективе у лиц, перенесших инсульт. Предполагают, что это связано с дополнительными эффектами антиагрегантов.

Плейотропные эффекты дипиридамола продолжают оставаться предметом как клинических, так и экспериментальных исследований на протяжении последних десятилетий.

Антитромбоцитарный эффект

Дипиридамол – классический представитель антиагрегантных препаратов, отличающийся от классического аспирина меньшей способностью к индуцированию кровотечения. Другими преимуществами дипиридамола перед АСК считаются отсутствие гастротоксичности и возможность управлять антитромботическим эффектом путем коррекции дозы.

Основное показание для назначения дипиридамола – первичная и вторичная профилактика ишемических событий, в том числе инсульта. С возрастом польза антиагрегантной терапии увеличивается, однако значительно повышается ее риск. Поэтому именно пожилые люди нуждаются в наиболее безопасных препаратах, таких как дипиридамол. Дипиридамол также показан при непереносимости АСК, сопутствующем лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Кроме того, дипиридамол является важным компонентом двойной антиагрегантной терапии (одновременное применение низких доз АСК и дипиридамола).

Профилактическое и терапевтическое действие дипиридамола

реализуется через антитромбоцитарный и нейропротективный эффект. Антитромбоцитарный эффект связан с ингибированием фосфодиэстеразы тромбоцитов. Именно ингибиция фосфодиэстеразы обратимо влияет на агрегацию тромбоцитов. В то же время большинство исследований демонстрируют поливалентное действие дипиридамола. Помимо подавления активности тромбоцитарной фосфодиэстеразы он является конкурентным ингибитором аденозиндезаминазы.

В 1967 г. H.J. Aledort и L.M. Aledort установили, что антитромбоцитарный эффект аспирина может нивелироваться аденозиндифосфатом, который выделяется из активированных тромбоцитов клеток и принимает участие в формировании тромба [2]. Дипиридамол нарушает агрегацию тромбоцитов, ингибируя выработку аденозиндифосфата. Дипиридамол в первую очередь рассматривается как ингибитор поглощения аденозина эритроцитами и эндотелиальными клетками, таким образом увеличивая плазменную концентрацию аденозина. Действуя через трансмембранные рецепторы, аденозин стимулирует аденилатциклазу в тромбоцитах, что приводит к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата и ингибированию фосфодиэстеразы циклического гуанозинмонофосфата. В результате усиливаются эффекты оксида азота, потенциального вазодилататора и ингибитора тромбоцитарной активации.

Влияние на активацию тромбоцитов – основная точка приложения дипиридамола. Изменение динамики тромбоцитарной активности и васкулярной реактивности способствует улучшению церебральной перфузии [3]. Это подтверждают результаты исследований на животных моделях. Так, на модели эмболической окклюзии средней мозговой артерии кролика установлено, что лучшие показатели перфузии в острый период инсульта наблюдаются у животных, которые за 24 часа до указанного события получали дипиридамол, по сравнению с нелечеными животными [4]. Данная модель имитирует клиническую ситуацию, когда пациент переносит инсульт на фоне применения дипиридамола в качестве вторичной профилактики инсульта. Следовательно, лечение дипиридамолом снижает тяжесть и последствия острой дисгемии.

В 1980-х гг. был открыт еще один антитромботический механизм действия дипиридамола – увеличение выброса активатора плазминогена, важнейшего энзима фибринолиза [5]. В дальнейшем было выявлено, что активатор плазминогена в эндотелии капилляров мозга повышается при добавлении в тканевую культуру дипиридамола. В эксперименте у получавших дипиридамол животных во время эвтаназии также наблюдалась редукция размера введенного сгустка крови.

Таким образом, антитромботический эффект дипиридамола реализуется через два дополняющих друг друга механизма: антиагрегантное действие, которое препятствует формированию тромба, и действие, связанное с активацией плазмина, приводящей к редукции образовавшегося тромба.

Более чем 30-летний период применения дипиридамола подтверждает его роль в профилактике инсульта. В крупномасштабном рандомизированном исследовании ESPS2, включившем 6602 пациента, перенесших транзиторную ишемическую атаку или ишемический инсульт, эффективность монотерапии дипиридамолом в дозе 400 мг/сут была сопоставима с эффективностью монотерапии АСК [6]. В клинических исследованиях ESPS2 [6] и ESPRIT [7] эффективность комбинированной терапии дипиридамолом в дозе 400 мг/сут и АСК в дозе 50 мг/сут была достоверно выше таковой монотерапии АСК в дозе 50 мг/сут. Так, в исследовании ESPS2 комбинированная терапия снижала риск повторного инсульта по сравнению с приемом плацебо на 37%, по сравнению с приемом АСК – на 18%. Частота геморрагических осложнений была одинаковой во всех группах [6]. Кроме того, по данным метаанализа этих исследований [8], относительный риск для комбинированной конечной точки, включавшей инсульт, инфаркт миокарда и смерть от сосудистых событий, был достоверно ниже в группах комбинированной терапии.

Дипиридамол и эндотелиальная функция

Эндотелий контролирует рост гладкомышечных клеток и ангиогенез, тромбообразование, фибринолиз и многие другие процессы, регулирует сосудистый тонус через высвобождение сосудорасширяющих (монооксид азота, простациклин I2, натрийуретический пептид С, кинины) и сосудосуживающих (эндотелин 1, тромбоксан А2, ангиотензин 2) факторов и модулирует сократительную активность гладкомышечных клеток.

В физиологических условиях преобладает высвобождение релаксирующих факторов, что обеспечивает нормальную дилатацию сосуда. При различных сосудистых заболеваниях способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы снижается, а высвобождение сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, то есть развивается дисфункция эндотелия. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, в первую очередь за счет снижения биодоступности оксида азота, приводит к вазоконстрикции, локальным иммунологическим воспалительным реакциям, агрегации тромбоцитов, образованию тромбов.

Результаты ряда исследований продемонстрировали, что дипиридамол усиливает опосредованный оксидом азота вазодилататорный эффект [9]. Кроме того, в терапевтических концентрациях дипиридамол подавляет образование эндотелиальных клеток, выделяющих активные формы

Дипиридамол – классический представитель антиагрегантных препаратов, отличающийся от классического аспирина меньшей способностью к индуцированию кровотечения. Среди других преимуществ дипиридамола – отсутствие гастротоксичности и возможность управлять антитромботическим эффектом путем коррекции дозы

кислорода, что улучшает окислительно-восстановительный баланс эндотелия. Таким образом, дипиридамол одновременно регулирует и опосредованную оксидом азота вазодилатацию, и выделение супероксида из эндотелия [10]. Комбинированный антиагрегантный и вазодилататорный эффект дипиридамола способствует улучшению перфузии ткани.

Антиоксидантный эффект

В последние годы получено большое количество доказательств того, что болезни позднего возраста и окислительный стресс ассоциированы со значительными цереброваскулярными изменениями. Перекисное окисление считается одним из значимых звеньев активации генных реакций, кодирующих апоптоз. Фокальный окислительный стресс может привести к дисфункции эндотелиальных клеток и усилить тромбообразование. Эндотелиальная дисфункция способна значительно влиять на степень поражения мозговой ткани при ишемии.

Окислительный стресс как основной механизм повреждения клеток – это причина как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения. Острый ишемический процесс запускает каскад реакций, в том числе окислительный стресс. Часть из них завершается в остром периоде, часть сохраняется на определенный срок и способствует усугублению процессов апоптоза клеток. В результате нарастают признаки хронической недостаточности мозгового кровообращения [11]. В условиях хронической гипоперфузии энергетическое обеспечение мозга снижается, компенсаторные возможности антиоксидантных систем истощаются.

Ишемический инсульт в большинстве случаев развивается уже на фоне произошедших патологических изменений. Как правило, у таких больных отмечаются морфофункциональные и гистохимические изменения, которые обусловлены предшествующим дисциркуляторным процессом. Его признаки существенно нарастают в постинсультном периоде.

Несмотря на универсальность, повреждающий эффект окислительного стресса всегда индивидуален. Его особенности определяются фоновым состоянием метаболизма мозга, а также статусом и реактивностью антиоксидантных систем.

Лимитирование окислительного стресса в острую фазу ишемии, предотвращение повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера (блокирование свободных окислительных радикалов и перекисных субстанций, которые продуцируются при ишемии) могут улучшить клинический исход. Следовательно, можно предполагать терапевтическую пользу антиоксидантов в острой и хронической стадии ишемии головного мозга. В настоящее время стратификация больных с высоким риском неблагоприятного течения окислительного стресса и показания для проведения антиоксидантной и нейропротективной терапии у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией недостаточно разработаны. Однако собранные данные позволяют выделить целевые группы больных дисциркуляторной энцефалопатией в зависимости от про/антиоксидантного состояния.

Среди основных клинических факторов, способствующих развитию окислительного стресса у больных, страдающих хронической ишемией мозга, указывают:

- ✓ возраст старше 60 лет;
- ✓ артериальную гипертензию;
- ✓ артериальную гипертензию в сочетании с атеросклерозом;
- ✓ коронарную болезнь сердца с изменением геометрических параметров сердца;
- ✓ дислипидемию;
- ✓ гипергомоцистеинемию;
- ✓ сахарный диабет второго типа;
- ✓ избыточную массу тела.

Как потенциальный окислительный агент, передающий электроны от гидрофильных и гидрофобных молекул, дипиридамол устраняет продукты свободнорадикального окисления, вследствие чего повышается васкулярная протекция. Протективный эффект дипиридамола отмечается преимущественно в отношении перекисного окисления мембран и митохондриальных липидов эритроцитов и других клеток крови [12]. Кроме того, дипиридамол ингибирует образование свободных радикалов в тромбоцитах и эндотелиальных клетках. Это приводит к улучшению окислительно-восстановительных клеточных реакций. Во многих экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что нейтрализация свободных радикалов предупреждает развитие патологической вазореактивности и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера [13, 14]. На экспериментальных моделях сахарного диабета низкие дозы дипиридамола оказались эффективными в предотвращении индуцированной ангиопатии и нефропатии за счет снижения вазоренального окислительного стресса [15].

Открытые более 20 лет назад антиоксидантные свойства дипиридамола продолжают активно изучаться как в экспериментах на животных моделях, так и в клинической практике [16].

Противовоспалительный эффект

Согласно современному представлению о патогенезе цереброваскулярной болезни главную роль в формировании тромба и соответственно тяжести инсульта играют воспалительные реакции.

Атеротромботический генез острой дисгемии – самый распространенный механизм развития ишемического инсульта. Этот процесс характеризуется тромбообразованием и воспалением, обусловленным взаимодействием тромбоцитов и лейкоцитов в зоне васкулярного повреждения [17].

Клинически значимые симптомы церебральной ишемии редко являются результатом окклюзии сосуда растущей атеросклеротической бляшкой. Значительно чаще – результатом эмболизации сосуда фрагментами поврежденной бляшки или сгустками элементов крови. Реперфузия тромбированного сосуда приводит к острому воспалительному ответу, который служит дополнительным фактором повреждения эндотелиальных, микроглиальных и нейрональных клеток [18].

Выделяют постреперфузионный воспалительный транзиторный ответ, который индуцируется цитокинами, интерлейкином 1-бета, фактором некроза опухоли, и хронический ответ, связанный с интерлейкином 6 или 8. Последний участвует в регуляции выделения фибриногена и молекул адгезии [19].

Кроме того, собственно воспалительные реакции могут быть дополнительной причиной окислительного стресса, приводящего к эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов.

В настоящее время антиагреганты рассматривают как потенциальные модуляторы воспалительного ответа в период ишемического инсульта. На экспериментальных моделях показано, что дипиридамол редуцирует экспрессию межклеточных молекул адгезии и матрикса металлопротеиназ в эндотелиальных клетках мозга [20]. Дипиридамол также ингибирует действие фактора некроза опухоли. При этом блокирование интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли усиливается при использовании комбинации дипиридамола с АСК [10]. Межклеточные молекулы адгезии – это лиганды для лейкоцитов. Они могут контролировать миграцию воспалительных клеток через гематоэнцефалический барьер. В свою очередь матриксы металлопротеиназ дестабилизируют атеросклеротическую бляшку, прорывают гематоэнцефалический барьер, поддерживают отек, микрогеморрагии, способствуют апоптозу.

На животных моделях доказано, что у леченных дипиридамолом животных меньше объем зоны, поврежденной ишемией, и реже наблюдаются микрогеморрагии в тканях, окружающих зону инфаркта. Эти факты коррелируют с лучшими показателями выживаемости.

Повышенный уровень аденозина, индуцированный дипиридамолом, способствует ингибированию активации нейтрофилов посредством редукции экспрессии нейтрофильных молекул адгезии. Нейтрофилы в числе первых кровяных клеток инфильтрируют ишемическую зону повреждения на основе хемотаксиса. Локальное повышение нейтрофильной концентрации может способствовать образованию атеросклеротических бляшек в капиллярном русле и усилению проницаемости микрососудов. В свою очередь экспрессия нейтрофильных медиаторов, включая активацию окислительных субстанций и цитокинов, может приводить к нарушению гематоэнцефалического барьера.

Изучение эффектов дипиридамола показало, что образцы ишемизированной ткани животных, получавших препарат, прокрашиваются нейтрофильными красителями в минимальной степени. Нейтрофилы обычно ассоциируются с острым воспалением, их наличие в подострой стадии инсульта свидетельствует о пролонгировании воспалительных процессов. Дипиридамол может минимизировать воспалительные процессы, инициированные нейтрофилами во время подострой фазы.

Важнейшее свойство дипиридамола – его способность увеличивать образование эндотелиального фактора роста и стимулировать развитие капиллярной сети за счет действия аденозина на аденозиновые рецепторы в капиллярах. Этот эффект важен для пациентов с ишемической болезнью сердца – повышается толерантность к физической нагрузке, у пациентов с левожелудочковой дисфункцией увеличивается фракция выброса.

Заключение

Нейропротективные эффекты дипиридамола связаны с супрессией воспалительных процессов, которые прямо и опосредованно влияют на формирование тромба и васкулярный эндотелий.

Результаты текущих исследований доказали, что дипиридамол обладает дополнительными преимуществами. В первую очередь он прямо и опосредованно воздействует на эндотелий, ингибирует пролиферацию. Кроме того, дипиридамол характеризуется антиоксидантным и противовоспалительным эффектом. Эти свойства требуют дальнейшего изучения.

Указанные эффекты дипиридамола дополняют механизмы действия АСК, что служит аргументом в пользу применения их комбинации для вторичной профилактики инсульта. Первичная профилактика может проводиться только дипиридамолом по 25 или 75 мг три раза в сутки. Показанием для назначения высокой дозы служит длительное течение заболевания и наличие повторных эпизодов острой дисгемии [21].

Дополнительным показанием к назначению дипиридамола являются факторы, способные привести к развитию выраженного окислительного стресса: возраст старше 60 лет, нестабильность системной гемодинамики (артериальная гипертензия, коронар-

ная болезнь сердца, с изменением геометрических параметров сердца), дисметаболические состояния (дислипидемия, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет 2 типа, избыточная масса тела).

Несмотря на многочисленные исследования и многолетний опыт применения дипиридамола, по-прежнему актуально определение клинических мишеней для его плейотропных эффектов.

Литература

1. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // Cerebrovasc. Dis. 2008. Vol. 25. № 5. P. 457–507.
2. *Weiss H.J., Aledort L.M.* Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion // Lancet. 1967. Vol. 2. № 7514. P. 495–497.
3. *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. Vol. 240. № 5. P. H775–H780.
4. *Dresse A., Chevolet C., Delapierre D. et al.* Pharmacokinetics of oral dipyridamole (Persantine) and its effect on platelet adenosine uptake in man // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1982. Vol. 23. № 3. P. 229–234.
5. *Hasday J.D., Sitrin R.G.* Dipyridamole stimulates urokinase production and suppresses procoagulant activity of rabbit alveolar macrophages: a possible mechanism of antithrombotic action // Blood. 1987. Vol. 69. № 2. P. 660–667.
6. *Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al.* European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // J. Neurol. Sci. 1996. Vol. 143. № 1–2. P. 1–13.
7. *ESPRIT Study Group, Halkes P.H., van Gijn J. et al.* Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial // Lancet. 2006. Vol. 367. № 9523. P. 1665–1673.
8. *Verro P., Gorelick P.B., Nguyen D.* Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis // Stroke. 2008. Vol. 39. № 4. P. 1358–1363.
9. *Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P.* Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies // Stroke. 2003. Vol. 34. № 3. P. 764–769.
10. *Chakrabarti S., Freedman J.E.* Dipyridamole, cerebrovascular disease, and the vasculature // Vascul. Pharmacol. 2008. Vol. 48. № 4–6. P. 143–149.
11. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
12. *Kusmic C., Petersen C., Picano E. et al.* Antioxidant effect of oral dipyridamole during cerebral hypoperfusion with human carotid endarterectomy // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000. Vol. 36. № 2. P. 141–145.
13. *Nelson C.W., Wei E.P., Povlishock J.T. et al.* Oxygen radicals in cerebral ischemia // Am. J. Physiol. 1992. Vol. 263. № 5. Pt. 2. P. H1356–1362.
14. *Weisbrot-Lefkowitz M., Reuhl K., Perry B. et al.* Overexpression of human glutathione peroxidase protects transgenic mice against focal cerebral ischemia/reperfusion damage // Brain Res. Mol. Brain Res. 1998. Vol. 53. № 1–2. P. 333–338.
15. *Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R. et al.* Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? // Pharmacol. Res. 2014. Vol. 87. P. 144–150.
16. *Ciacciarelli M., Zerbinati C., Violi F., Iuliano L.* Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity // Curr. Top. Med. Chem. 2015. Vol. 15. № 9. P. 822–829.
17. *Croce K., Libby P.* Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis // Curr. Opin. Hematol. 2007. Vol. 14. № 1. P. 55–61.
18. *Emsley H.C., Tyrrell P.J.* Inflammation and infection in clinical stroke // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2002. Vol. 22. № 12. P. 1399–1419.
19. *Yudkin J.S., Kumari M., Humphries S.E., Mohamed-Ali V.* Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? // Atherosclerosis. 2000. Vol. 148. № 2. P. 209–214.
20. *Al-Bahrani A., Taha S., Shaath H., Bakhiet M.* TNF-alpha and IL-8 in acute stroke and the modulation of these cytokines by antiplatelet agents // Curr. Neurovasc. Res. 2007. Vol. 4. № 1. P. 31–37.
21. *Танашян М.М., Домашенко М.А.* Применение курантила при хроническом цереброваскулярном заболевании // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 3. С. 8–11.

Pleiotropic Effects of Dipyridamole: Clinical Perspectives

O.V. Vorobyova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Vladimirovna Vorobyova, ovvorobeva@mail.ru

Dipyridamole exhibiting anti-thrombotic effect is successfully used for the secondary prophylaxis of ischemic stroke. Atherosclerosis and thrombosis contribute to progression of cerebrovascular disease, wherein inflammation and oxidative stress play an important role in their development. Study results evidence that dipyridamole displays anti-inflammatory, antioxidant and anti-proliferative activities. Such potential effects allow minimizing a risk of progression for cerebrovascular disease and improving treatment results.

Key words: *dipyridamole, endothelial dysfunction, oxidative stress, antioxidant and anti-inflammatory effects*

реклама

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил® N25, Курантил® N75 (МНН: дипиридамол). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбаэмболии 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 кровотечениями (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. **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® 25 (ПN016001/01-190112 и ПN016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (ПN013897/01-280312 и ПN013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (П N013899/01-280312 и П N013899/01-040614)

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПN016001/01-190112 и ПN016001/01-26092014), Курантил® N 25 (ПN013897/01-280312 и ПN013897/01-290514), Курантил® N 75 (П N013899/01-280312 и П N013899/01-040614)

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. http://www.berlin-chemie.ru