

Агренокс



Код АТХ:

- [B01AC](#)

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- [Ацетилсалициловая кислота](#)
- [Дипиридамол](#)

Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)
[Госреестр](#)^{МНН МНН} [Википедия](#)^{МНН МНН}
[PLC VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Капсулы с модифицированным высвобождением твердые желатиновые, размер 0, с красно-коричневой крышечкой, непрозрачной, и корпусом цвета слоновой кости.

Состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид, железа оксид желтый (краситель), железа оксид красный (краситель).

Капсулы содержат:

Таблетки ацетилсалициловой кислоты, белого цвета, покрытые оболочкой, круглые, двояковыпуклые, с гладкими краями (1 шт. в капсуле).

	1 таб.
ацетилсалициловая кислота	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный высушенный, кремния диоксид коллоидный, алюминия стеарат, сахароза, акации камедь, титана диоксид, тальк.

Пеллеты дипиридамола желтого цвета (1 шт. в капсуле).

	1 пеллета
дипиридамол	200 мг

Вспомогательные вещества: винная кислота (сферическая), винная кислота (порошок), повидон (Коллидон 25), сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата, гипромеллозы фталат НР 55, гипромеллоза, глицерола триацетат (Триацетин), диметикон 350, стеариновая кислота, тальк, аравийская камедь, вода очищенная (улетучивается), изопропанол (улетучивается), этанол 96% (улетучивается).

30 шт. - тубы полипропиленовые (1) - пачки картонные.

30 шт. - флаконы полипропиленовые (1) - пачки картонные.

60 шт. - тубы полипропиленовые (1) - пачки картонные.

60 шт. - флаконы полипропиленовые (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- [Гематотропные средства](#)

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антиагрегант. Ацетилсалициловая кислота инактивирует в тромбоцитах фермент ЦОГ, и таким образом предупреждает образование тромбоксана A_2 - мощного индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции.

Дипиридамолом ингибируется захват аденозина в эритроцитах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках *in vivo* и *in vitro*; ингибирование достигает максимально 80% и в терапевтических концентрациях (0.5-2 мкг/мл) является дозозависимым. Как следствие, происходит локальное повышение концентрации аденозина, который действует на A_2 -рецепторы тромбоцитов, стимулируя аденилатциклазу тромбоцитов, и, таким образом, увеличивает уровень ц-АМФ тромбоцитов.

Дипиридамолом ингибируется ФДЭ в различных тканях. До тех пор, пока ингибирование ц-АМФ-ФДЭ слабое, терапевтические концентрации ингибируют ц-ГМФ-ФДЭ, и, следовательно, способствуют увеличению ц-ГМФ под действием РВЭ (релаксирующего фактора, выделяемого из эндотелия, идентифицируемого как NO).

Аденозин оказывает сосудорасширяющий эффект, что является одним из механизмов, благодаря которому дипиридамолом вызывает расширение сосудов.

Дипиридамолом стимулируется биосинтез и высвобождение простаглицлина эндотелием.

Дипиридамолом снижает тромбогенность субэндотелиальных структур, увеличивая концентрацию защитного медиатора 13-ГОДЕ (13-гидроксиоктадекадиеновой кислоты).

Таким образом, в ответ на различные стимуляторы, например, ТАФ, коллаген и АДФ, подавляется агрегация тромбоцитов. Уменьшение агрегации тромбоцитов приводит к нормализации потребления аденозина тромбоцитами.

Если ацетилсалициловая кислота ингибирует только агрегацию тромбоцитов, то дипиридамолом дополнительно тормозит активацию и адгезию тромбоцитов. Поэтому от комбинации этих двух лекарственных средств можно ожидать дополнительного эффекта.

Фармакокинетика

Между пеллетами дипиридамола с замедленным высвобождением и ацетилсалициловой кислотой не существует значимого фармакокинетического взаимодействия. Поэтому фармакокинетика препарата характеризуется фармакокинетикой отдельных компонентов.

Дипиридамолом

Большинство данных по фармакокинетике получены в исследованиях на здоровых добровольцах.

Для дипиридамола характерна линейная зависимость фармакокинетики от применяемой дозы.

Для длительного лечения дипиридамолом были разработаны капсулы с модифицированным высвобождением, в состав которых входят пеллеты. Зависимость растворимости дипиридамола от pH, препятствующая растворению дипиридамола в нижних отделах ЖКТ (где препараты с замедленным высвобождением еще должны высвобождать активное вещество), была преодолена за счет его комбинации с винной кислотой. Замедленное высвобождение достигается за счет использования диффузионной мембраны, которая в виде спрея наносится на пеллеты.

Различные кинетические исследования при равновесном состоянии показали, что по фармакокинетическим параметрам, характеризующим препараты с модифицированным высвобождением, капсулы дипиридамола с модифицированным высвобождением, которые принимают 2 раза/сут, либо эквивалентны, либо по некоторым показателям, превосходят таблетки дипиридамола, которые принимают 3-4 раза/сут. Биодоступность несколько выше, максимальные концентрации одинаковые, концентрации между приемами значительно выше, колебания пиков концентраций между приемами снижены.

Всасывание

Абсолютная биодоступность составляет около 70%. Поскольку при "первичном прохождении" удаляется около 1/3 введенной дозы, можно предположить почти или полное всасывание дипиридамола после приема препарата.

C_{max} дипиридамола в плазме после приема суточной дозы 400 мг (по 200 мг 2 раза/сут) наблюдаются через 2-3 ч после приема препарата. Средние C_{max} при равновесном состоянии составляют 1.98 мкг/мл (диапазон 1.01-3.99 мкг/мл) и концентрации между приемами составляют 0.53 мкг/мл (диапазон 0.18-1.01 мкг/мл).

Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетическую дипиридамола.

Распределение

Благодаря своей высокой липофильности, $\log P$ 3.92 (n-октанол/0.1n, NaOH), дипиридамо́л распределяется во многих органах.

У животных дипиридамо́л преимущественно распределяется в печени, а также в легких, почках, селезенке и сердце.

Быструю фазу распределения, наблюдаемую при в/в введении, невозможно определить при пероральном приеме.

Кажущийся V_d в центральном компартменте (V_c) составляет около 5 л (аналогичен объему плазмы). Кажущийся V_d при равновесном состоянии составляет около 100 л, отражая распределение в различных компартментах.

Препарат не проникает через ГЭБ в значительном объеме.

Проникновение препарата через плацентарный барьер очень низкое.

В одном случае в грудном молоке был обнаружен препарат в количестве, составляющем 1/17 часть от его концентрации в плазме.

Связывание дипиридамо́ла с белками составляет около 97-99%, в основном он связывается с α_1 -кислым гликопротеином и с альбумином.

При многократном приеме дозы заметной кумуляции лекарственного средства не наблюдается.

Метаболизм

Метаболизм дипиридамо́ла происходит в печени. Дипиридамо́л в основном метаболизируется за счет конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием, главным образом, моноглюкуронида и только небольших количеств диглюкуронида. В плазме около 80% от общего количества присутствует в форме исходного соединения, и 20% от общего количества в форме моноглюкуронида. Фармакодинамическая активность глюкуронидов дипиридамо́ла значительно ниже, чем активность дипиридамо́ла.

Выведение

$T_{1/2}$ начальной фазы при пероральном приеме, как и при в/в введении, составляет около 40 мин.

Выведение препарата в неизменном виде через почки незначительно (<0.5%). Выведение с мочой метаболита глюкуронида низкое (5%), метаболиты в основном (около 95%) выводятся через желчь с калом, при этом наблюдается кишечно-печеночная рециркуляция. Полный клиренс составляет около 250 мл/мин, среднее время пребывания в организме составляет около 11 ч, определяемое на основании собственного среднего времени пребывания в организме около 6.4 ч и среднего времени всасывания 4.6 ч.

Как и при в/в введении, наблюдается продолжительный $T_{1/2}$ конечной фазы, составляющий около 13 ч. Эта фаза имеет относительно небольшое значение, поскольку составляет незначительную часть AUC, что подтверждается тем фактом, что при приеме капсул с модифицированным высвобождением 2 раза/сут равновесное состояние достигается в течение 2 дней.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Концентрации дипиридамо́ла в плазме (определяемые по AUC) у пожилых пациентов старше 65 лет были примерно на 50% выше при лечении таблетками и примерно на 30% выше при приеме капсул с модифицированным высвобождением препарата Агренокс, чем у более молодых (младше 55 лет) субъектов. Это различие в основном обусловлено сниженным клиренсом, поскольку оказалось, что всасывание было одинаковым.

В связи с низким выведением через почки (5%) можно предполагать отсутствие изменений фармакокинетики в случае почечной недостаточности. В исследовании ESPS2 у пациентов с КК от 15 мл/мин и до >100 мл/мин изменений фармакокинетики дипиридамо́ла или его метаболита - глюкуронида дипиридамо́ла - не наблюдалось при условии коррекции данных с учетом различий в возрасте.

У пациентов с печеночной недостаточностью изменений концентраций дипиридамо́ла в плазме не наблюдалось, но отмечалось увеличение концентрации глюкуронидов, обладающих низкой фармакодинамической активностью. Поэтому коррекция дозы дипиридамо́ла необходима только в случае клинически подтвержденной декомпенсации функции печени.

Ацетилсалициловая кислота

Всасывание

Ацетилсалициловая кислота быстро и полностью всасывается. C_{max} в плазме после приема суточной дозы 50 мг ацетилсалициловой кислоты в составе препарата (по 25 мг 2 раза/сут) наблюдается через 30 мин, и C_{max} в плазме при равновесном состоянии составляет 319 нг/мл (диапазон 175-463 нг/мл). C_{max} салициловой кислоты в плазме достигается через 60-90 мин.

30-40% дозы ацетилсалициловой кислоты подвергается первичному метаболизму с расщеплением до салициловой кислоты, что является основным путем метаболизма.

Фармакодинамика ацетилсалициловой кислоты (в составе препарата Агренокс) не зависит от приема пищи.

Распределение

Ацетилсалициловая кислота плохо связывается с белками плазмы, а ее кажущийся V_d небольшой (10 л). Метаболит ацетилсалициловой кислоты - салициловая кислота - в значительной степени связывается с белками плазмы, но связывание зависит от концентрации (нелинейно). При низких концентрациях (<100 мкг/мл) около 90% салициловой кислоты связано с альбумином. Салициловая кислота хорошо распределяется во всех тканях и жидкостях организма, включая ЦНС, грудное молоко и ткани плода.

Метаболизм

Ацетилсалициловая кислота быстро метаболизируется под действием неспецифических эстераз в печени, и в меньшей степени в желудке, до салициловой кислоты с последующим образованием гидроксигиппуровой кислоты в результате реакции с глицином.

Выведение

$T_{1/2}$ ацетилсалициловой кислоты составляет 15-20 мин; $T_{1/2}$ основного метаболита (салициловой кислоты) составляющий 2-3 ч, может увеличиваться до 5-18 ч при высоких дозах (>3 г) из-за насыщения фермента.

Около 90% ацетилсалициловой кислоты выводится в форме метаболитов через почки.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При тяжелых нарушениях функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин) не следует назначать ацетилсалициловую кислоту.

Сообщалось об увеличении продолжительности $T_{1/2}$ в 2-3 раза у пациентов с заболеванием почек.

При тяжелой недостаточности функции печени не следует назначать ацетилсалициловую кислоту.

Показания к применению:

— вторичная профилактика ишемического инсульта (по механизму тромбоза) и транзиторных ишемических атак.

Относится к болезням:

- [Инсульт](#)
- [Тромбоз](#)

Противопоказания:

— язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения или со склонностью к кровотечению;

— беременность (III триместр);

— возраст до 18 лет;

— повышенная чувствительность к любому компоненту препарата или к салицилатам.

Наряду с другими свойствами дипиридамола обладает сосудорасширяющим эффектом. Препарат следует назначать с *осторожностью* пациентам с тяжелой ИБС, (в т.ч. с нестабильной стенокардией и недавно перенесенным инфарктом миокарда, а также при затруднении выброса крови из левого желудочка или нестабильности гемодинамики /например, при декомпенсированной сердечной недостаточности/).

Поскольку одним из компонентов препарата является ацетилсалициловая кислота, препарат следует с *осторожностью* применять у пациентов с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, полипозом носа, хроническими или рецидивирующими язвами желудка или двенадцатиперстной кишки, с нарушениями функции почек или печени или с недостаточностью глюкозы-6-фосфатдегидрогеназы, с повышенной чувствительностью к НПВС.

Способ применения и дозы:

Рекомендованная доза - по 1 капсуле 2 раза/сут.

Обычно принимают 1 капсулу утром и 1 капсулу вечером независимо от приема пищи.

Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая стаканом воды.

Побочное действие:

Сообщалось о реакциях повышенной чувствительности (сыпь, крапивница, тяжелый спазм бронхов и ангионевротический отек) как в отношении дипиридамола, так и в отношении ацетилсалициловой кислоты.

В очень редких случаях после приема ацетилсалициловой кислоты может наблюдаться снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопения). Также сообщалось об отдельных случаях тромбоцитопении, наблюдавшихся при лечении дипиридамолом.

Геморрагии на коже, такие как кровоподтеки, синяки, экхимозы и гематомы, могут возникать при применении препарата.

Нежелательные эффекты дипиридамола в терапевтических дозах обычно бывают слабыми и преходящими. При лечении дипиридамолом отмечалась рвота, диарея и такие симптомы как головокружение, тошнота, головная боль, мигреноподобная головная боль (особенно в начале лечения) и миалгия. Эти симптомы обычно исчезают при длительном применении препарата.

Как следствие сосудорасширяющего эффекта дипиридамола может возникать артериальная гипотензия, приливы и тахикардия. Отмечалось ухудшение симптомов ИБС.

Ацетилсалициловая кислота увеличивает время кровотечения, также после приема дипиридамола в очень редких случаях наблюдалось усиление кровотечения во время и после операции.

При приеме ацетилсалициловой кислоты может возникать боль в эпигастрии, тошнота и рвота, язва желудка или двенадцатиперстной кишки и эрозивный гастрит, что может привести к серьезному желудочно-кишечному кровотечению.

В результате скрытого кровотечения, в особенности при приеме ацетилсалициловой кислоты в течение длительного периода времени, может развиваться железодефицитная анемия.

Передозировка:

Симптомы: из-за соотношения доз дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты в случае передозировки препаратом Агренокс, вероятно, будут преобладать признаки и симптомы передозировки дипиридамола.

Опыт в отношении передозировки дипиридамола ограничен из-за небольшого числа наблюдений. Предположительно, должны наблюдаться такие симптомы, как чувство жара, приливы, повышенное потоотделение, возбужденное состояние, слабость, головокружение и симптомы стенокардии. Может отмечаться резкое снижение уровня АД и тахикардия.

Симптомами незначительной острой передозировки ацетилсалициловой кислоты являются гипервентиляция, звон в ушах, тошнота, рвота, нарушения зрения и слуха, головокружение и затуманенность сознания.

Головокружение и звон в ушах, прежде всего у пациентов старческого возраста, могут быть симптомами передозировки.

Лечение: проводят симптоматическую терапию, промывание желудка. Введение производных ксантина (например, аминофиллина) может нейтрализовать гемодинамические эффекты передозировки дипиридамола.

Т.к. дипиридамола широко распределяется в тканях и в основном элиминируется печенью, он не выводится при гемодиализе.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Данных по безопасности применения дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты в низких дозах при беременности у человека недостаточно. В доклинических исследованиях отрицательного влияния не выявлено.

Дипиридамола и салицилаты выводятся с грудным молоком.

Препарат можно принимать в I и II триместрах беременности или в период кормления грудью и только в том случае, если польза для матери превосходит потенциальный риск для плода (ребенка). Препарат противопоказан в III

триместре беременности.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При применении дипиридамола в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или с варфарином должны приниматься во внимание меры предосторожности для этих препаратов.

Ацетилсалициловая кислота может усиливать действие антикоагулянтов (например, производных кумарина и гепарина), препаратов, тормозящих агрегацию тромбоцитов (клопидогрел, тиклопидин), вальпроевой кислоты и увеличивать риск побочных эффектов со стороны ЖКТ при одновременном применении с НПВС или с кортикостероидами, а также при систематическом употреблении этанола.

Сочетанное применение дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты не увеличивает частоту кровотечений.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут увеличивать риск кровотечения.

Дипиридамола увеличивает концентрацию аденозина в плазме и усиливает его сердечно-сосудистые эффекты. Следует учитывать необходимость коррекции дозы аденозина.

При совместном применении дипиридамола и варфарина, частота и тяжесть кровотечений были не больше, чем при введении только одного варфарина.

Дипиридамола может усиливать гипотензивный эффект лекарственных средств, снижающих АД, и оказывать обратный антихолинэстеразному эффект, уменьшая действие ингибиторов холинэстеразы, и, как следствие, вызывать ухудшение течения злокачественной миастении.

Эффект гипогликемических препаратов и токсичность метотрексата могут усиливаться при совместном применении с ацетилсалициловой кислотой.

Ацетилсалициловая кислота может снижать натрийуретический эффект спиронолактона и ингибировать эффект урикозурических лекарственных средств (например, пробенецида, сульфинпиразона).

Одновременный прием ибупрофена (но не других НПВС или парацетамола) у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний может ограничивать благоприятный эффект ацетилсалициловой кислоты на сердечно-сосудистую систему.

Следует с осторожностью назначать препарат пациентам, которые получают лечение препаратами, увеличивающими риск кровотечения (ингибиторы агрегации тромбоцитов /клопидогрел, тиклопидин/) или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Особые указания и меры предосторожности:

Клинический опыт позволяет предположить, что пациенты, получающие дипиридамола внутрь и которым также требуется проведение фармакологического стресс-теста с в/в введением дипиридамола, должны прекратить прием лекарственных средств, содержащих дипиридамола, за 24 ч до проведения теста. В противном случае чувствительность теста может быть нарушена.

У пациентов со злокачественной миастенией после изменения дозы дипиридамола может потребоваться коррекция основной терапии.

В небольшом количестве случаев было показано, что неконъюгированный дипиридамола в различной степени встраивается в желчные камни (до 70% от сухого веса камня). Все пациенты были старческого возраста. У них отмечался восходящий холангит, и они получали дипиридамола в течение многих лет. Доказательств того, что дипиридамола является иницирующим фактором в образовании желчных камней, не имеется. Вероятно, присутствие дипиридамола в желчных камнях можно объяснить бактериальной деглюкуронизацией конъюгированного дипиридамола в желчи.

Доза ацетилсалициловой кислоты в препарате Агренокс (25 мг) не исследовалась по показанию профилактики инфаркта миокарда.

Содержит 106 мг лактозы и 22.5 мг сахарозы в максимальной суточной дозе. Не следует применять у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы и/или галактозы (например, галактоземией).

При нарушениях функции почек

Препарат следует с *осторожностью* применять у пациентов с нарушениями функции почек.

При нарушениях функции печени

Агренокс

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

Препарат следует с *осторожностью* применять у пациентов с нарушениями функции печени.

Применение в детском возрасте

Противопоказано: возраст до 18 лет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: <http://drugs.thead.ru/Agrenoks>