

Sú všetky liekové formy kyseliny acetylsalicylovej rovnako účinné?

Autori:



MUDr. Viliam Lauko

OLM-Pracovisko hematológie a transfuziológie NÚSCH, a.s., Bratislava

Klinická a laboratórna účinnosť kyseliny acetylsalicylovej (ASA)

Kyselina acetylsalicylová je aj v súčasnosti kľúčovým liekom v liečbe a profylaxii arteriálnej trombózy. Jej mechanizmus účinku v tejto indikácii spočíva v ireverzibilnej inhibícii cyklooxygenázy (COX-1) v trombocytoch. To vedie k zníženej tvorbe tromboxánu A₂, ktorý je stimulátorom agregácie trombocytov. Účinok ASA bol jednoznačne preukázaný vo viacerých klinických štúdiách, pričom súhrnná analýza klinických štúdií sledujúcich účinok ASA potvrdila pokles kardiovaskulárnej mortality a kardiovaskulárnej morbidity o 20-25% (1). ASA je indikovaná aj pre pacientov so symptomatickým periférnym artériovým ochorením v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod (2). Napriek preukázanej účinnosti ASA boli však v praxi zaznamenané početné prípady zlyhania liečby, ktoré sa prejavili **klinicky** (recidívou arteriálnej trombózy pri zavedenej liečbe) a/alebo **laboratórne** zistenou neúčinnosťou ASA (tzv. rezistencia alebo high on-treatment platelet reactivity, HPR). Ako najčastejšie príčiny tohto javu boli identifikované: non-compliance pacienta, genetická variabilita, **užívanie enterosolventných foriem ASA**, liekové interakcie (súčasné užívanie inhibítorov protónovej pumpy, ibuprofenu) a zvýšený obrat trombocytov (esenciálna trombocytémia).

Farmakokinetika ASA a jej vplyv na účinnosť

Rozhodujúcim faktorom pre protidoštičkový účinok ASA je jej kompletná absorpcia. Pre optimálne vstrebávanie je potrebné **kyslé prostredie žalúdka**. V prípade, že dochádza k vstrebávaniu ASA v alkalickom prostredí (až v distálnych častiach čreva), táto je do veľkej miery štiepená na kyselinu salicylovú s výrazne nižším protidoštičkovým účinkom. **Dôsledkom tejto degradácie a tiež variabilnej absorpcie zbytkovej ASA v alkalickom prostredí čreva je, že výsledná koncentrácia ASA v portálnom riečisku je nepredvídateľná a celkovo značne znížená (3).** Resorpcia ASA v distálnejších častiach čreva má tiež za následok oneskorený nástup protidoštičkového účinku v porovnaní s resorpciou v žalúdku.

Liekové formy ASA

ASA je v súčasnosti dostupná vo viacerých liekových formách. Najčastejšie sa podáva v perorálnej forme, menej často v forme rektálneho čapíka (magistraliter) a intravenózne (liek KARDEGIC inj. - v SR neregistrovaný). Perorálne tablety sú dostupné v dvoch základných formách: v jednoduchéj forme **s okamžitým uvoľňovaním** (IR-ASA) a **enterosolventnej** (gastrorezistentnej) forme (EC-ASA). Okrem toho boli vyvinuté aj liekové formy ASA s riadeným uvoľňovaním (v SR liek AGGRENOL – kombinácia dipyridamol + ASA) a kombinácie ASA s ďalšími látkami (napr. s glycinom, liek GODASAL – v SR neregistrovaný).

Tabuľka 1: Prehľad v SR dostupných perorálnych liekov s obsahom ASA

Skupina	Názov lieku
Jednoduché formy s okamžitým uvoľňovaním (IR-ASA)	ANOPYRIN 30 mg tbl, 100 mg tbl CARSAXA 100 mg tbl
Enterosolventné (gastrorezistentné) formy (EC-ASA)	ASPIRIN PROTECT 100 mg tbl ent VASOPIRIN 100 mg tbl ent STADAPYRIN 100 mg tbl ent PREVENTAX 100 mg tbl ent GERASA 100 mg tbl ent

Enterosolventné (gastrorezistentné) formy ASA v klinickej praxi

Enterosolventné formy ASA (EC-ASA) boli vyvinuté neskôr ako IR-ASA s cieľom potlačiť nežiadúce účinky na gastrointestinálny trakt. Cieľom bolo zabrániť priamemu kontaktu ASA so sliznicou žalúdka a týmto spôsobom eliminovať známy nežiadúci účinok. Až neskôr však bolo zistené, že nežiadúci účinok ASA je dôsledkom nielen priameho (lokálneho) pôsobenia na sliznicu žalúdka, ale predovšetkým systémového účinku, ktorý je typický pre celú skupinu nesteroidných antireumatík a je nezávislý od formy podania (4). Protektívny vplyv enterosolventných foriem ASA na gastropatiu bol spochybnený vo viacerých štúdiách a **už v roku 2007 expertná komisia WHO uviedla, že EC-ASA neprinášajú znížené riziko krvácania do GIT-u v porovnaní s IR-ASA a navyše nemusia dosiahnuť dostatočnú inhibíciu doštičkovej cyklooxygenázy** (5). V tejto súvislosti je potrebné zdôrazniť, že v úvode článku spomínané klinické štúdie preukazujúce pozitívny účinok ASA v profylaxii arteriálnej trombózy, boli realizované s IR-ASA (t.j. neenterosolventnými formami). A hoci v neskoršej ére došlo „len“ k zmene liekovej formy ASA, s ohľadom na teoretické poznatky o závislosti absorpcie ASA od pH, je opodstatnené očakávať preukázanie účinnosti EC-ASA aj v klinických štúdiách. **Klinické štúdie realizované s EC-ASA (ISIS 2, AAA, JPPP, ASPREE) z rôznych dôvodov nepriniesli jednoznačný dôkaz účinnosti EC-ASA v prevencii aterotrombotických príhod** (6). Prekvapením preto nie sú ani údaje o výsledkoch laboratórnych vyšetrení účinnosti protidoštičkovej liečby, kde bolo v niektorých prípadoch zaznamenané nedostatočné zníženie agregability trombocytov pri použití EC-ASA. Podobnú skúsenosť môžeme potvrdiť aj z nášho pracoviska, kde používame na vyšetrenie účinnosti protidoštičkovej liečby metódu impedančnej agregometrie (MULTIPLATE). V niektorých prípadoch sme zaznamenali laboratórnu neúčinnosť pri užívaní EC-ASA, ktorá vymizla po zmene na IR-ASA. U väčšiny pacientov však potvrdzujeme laboratórnu účinnosť protidoštičkovej liečby aj pri užívaní EC-ASA. Z uvedených pozorovaní vyplýva, že o účinnosti ASA nerozhoduje vždy len lieková forma ASA, ale pravdepodobne aj ďalšie faktory.

Zhrnutie

1. Lieková forma ASA má podstatný vplyv na jej absorpciu a tým pravdepodobne aj na klinickú účinnosť lieku.
2. Enterosolventné formy ASA úplne neeliminujú nežiadúci účinok na gastrointestinálny trakt.
3. Účinnosť enterosolventných foriem ASA, na rozdiel od IR-ASA, nebola jednoznačne preukázaná v klinických štúdiách a ich používanie teda nie je v súlade s medicínou dôkazov.

Klinické implikácie

- V situáciách, kedy je nutné zabezpečiť okamžitý účinok ASA (napr. akútny koronárny syndróm), je potrebné podávať výhradne neenterosolventné formy ASA (IR-ASA).
- U pacientov, ktorí nemajú anamnézu NSA gastropatie alebo peptických ulcerácií je vhodné pri potrebe dlhodobého podávania ASA preferovať neenterosolventné formy ASA (IR-ASA).
- V prípade recidívy arteriálnej trombózy pri zavedenej liečbe enterosolventnou formou ASA je po vylúčení iných príčin (najmä non-compliance pacienta) vhodné vykonať laboratórne vyšetrenie účinnosti ASA.
- Pri klinickom zlyhaní liečby ASA a prípadnom potvrdení laboratórnej neúčinnosti enterosolventnej formy ASA (ER-ASA) je riešením náhrada za (IR-ASA).

Konflikt záujmov: VL bez konfliktu záujmov s uvedeným príspevkom.

Literatúra:

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
2. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* (2018) 39, 763–821.
3. Bultas J. Antiplatelet therapy – a pharmacologist's perspective. *Cor et Vasa* 2013; 55: e86-e94.
4. Jurica J. Kyselina acetylsalicylová – galenické faktory ovlivňující antiagregační účinek. *Remedia* 2017; 27: R3-7.
5. Expert committee on acetylsalicylic acid: Comments on acetylsalicylic acid (ASA) from expert member. In WHO; 2007: 1-4.
6. Bultas J. Nicméně soudím, že Kartágo musí být zničeno... *Remedia* 2017; 27: R8.