



## Přehledový článek | Review article

# Enterosolventní forma kyseliny acetylsalicylové u kardiologických pacientů: je méně účinná než prostá forma kyseliny acetylsalicylové?

(Enteric-coated aspirin in cardiac patients: Is it less effective than plain aspirin?)

**Radovan Jirmář<sup>a,b</sup>, Petr Widimský<sup>a</sup>**<sup>a</sup> *III. interní klinika-kardiologická, Kardiocentrum 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika*<sup>b</sup> *Kardiologická ambulance, Praha 10, Česká republika*

## INFORMACE O ČLÁNKU

## Historie článku:

Došel do redakce: 20. 3. 2017

Přijat: 17. 5. 2017

Dostupný online: 22. 6. 2017

## Klíčová slova:

Enterosolventní forma  
Ischemická choroba srdeční  
Kyselina acetylsalicylová  
Rezistence

## Keywords:

Aspirin  
Coronary heart disease  
Enteric coating  
Resistance

## SOUHRN

Cílem tohoto přehledového článku je upozornit čtenáře na možné riziko nedostatečného antiagregačního účinku enterosolventních forem kyseliny acetylsalicylové (ASA). Na základě dat z dosud publikovaných studií, které se zabývaly problematikou účinnosti různých forem ASA, je možno říci, že k dispozici je dostatek důkazů o účinnosti pouze pro tzv. prostou formu ASA vstřebávající se v žaludku, a tedy i pro opodstatněnost léčby pacientů s ischemickou chorobou srdeční jen touto formou ASA.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

## ABSTRACT

The aim of this review article is to make readers aware of the risk of an inadequate antiplatelet effect of enteric-coated formulations of aspirin. Judging by data from studies published to date and exploring the efficacy of various aspirin formulations, there exist sufficient evidences only of a plain form of aspirin absorbed in the stomach. The implication is that patients with coronary heart disease (CHD) should be treated exclusively with the standard formulation of aspirin.

## Úvod

Současná kardiologie opírá svá doporučení o léčbu založenou na důkazech. V léčbě pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) má stále místo v antiagregační léčbě kyselina acetylsalicylová (ASA), inhibitor cyklooxygenázy 1 (COX-1), a to jak pro akutní formy ischemické choroby srdeční (ICHS), tak pro chronickou formu této nemoci [1]. Již řadu let jsou na trhu prostá forma ASA, vstřebávající se v žaludku, a enterosolventní – enteric coated (EC) forma ASA, vstřebávající se v tenkém střevě. Důvodem vývoje EC ASA byla snaha o snížení nežádoucích účinků ASA na žaludeční sliznici. V praxi se tak setkáváme s používáním obou forem ASA pro léčbu pacientů s ICHS. Nabízí se však otázka, zda mají obě formy ASA srovnatelné léčebné účinky u těchto pacientů, zda je biologická dostupnost obou forem srovnatelná, zda máme pro léčbu oběma variantami ASA dostatečné množství dat z klinických studií a také a zda je EC ASA opravdu gastroprotektivní.

## Rezistence a pseudorezistence na ASA

Pro biologickou dostupnost ASA má zásadní význam její resorpce. Kyselina acetylsalicylová je slabá kyselina, která v podmínkách kyselého pH žaludeční šťávy je málo disociována, a tedy je rychle resorbována přes membrány buněk žaludku. Za fyziologických podmínek dochází k acetylaci cyklooxygenázy 1 (COX-1) ještě v portálním oběhu, kde probíhá inaktivace trombocytů. Kyselina acetylsalicylová se velmi rychle (poločas 15–20 min) hydrolyzuje na kyselinu salicylovou, která je ze 70–90 % vázána na plazmatické proteiny. Zvýšené pH střevních šťáv vede ke zvýšené disociaci ASA, a tím ke zpomalení resorpce. Navíc je ASA již ve střevě deacetylována esterázami na kyselinu salicylovou, která se sice také vstřebává ve střevě a snižuje aktivitu COX-1, ale tato inhibice je krátkodobá a reverzibilní. Její protideštičkový účinek není doložen [2]. Při degradaci ASA ještě ve střevě je její resorpce nepředvídatelná a předpokládá se, že koncentrace v portálním oběhu je pod hranicí její účinnosti [2]. V souladu s tímto nálezem jsou závěry studie [3], ve které byl u pacientů s diabetem mellitus 2. typu prokázán pozdní vzestup koncentrace kyseliny salicylové v krvi a nižší koncentrace této kyseliny v plazmě po podání EC ASA ve srovnání s perorálním podáním prosté formy ASA ( $p < 0,0001$ ). Studie dále prokázala sníženou inhibiční schopnost tvorby tromboxanu  $B_2$  (TXB<sub>2</sub>), metabolitu tromboxanu A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) a vyšší reziduální reaktivitu destiček v případě podání EC ASA. Obě formy ASA byly podávány ve třech denních dávkách po 325 mg. Inhibiční schopnost séra v obou skupinách ASA byla hodnocena stanovením incidence pacientů v dané skupině, u nichž bylo dosaženo 99% inhibice tvorby TXB<sub>2</sub> nebo koncentrace TXB<sub>2</sub>  $< 3,1$  ng/ml během podání tří denních dávek ASA. Incidence pacientů s nejnižší zjištěnou hodnotou TXB<sub>2</sub> (Cmin)  $> 3,1$  ng/ml pro prostou ASA ( $n = 38$ ) byla 18,4 %; tato incidence byla signifikantně nižší než incidence TXB<sub>2</sub> (Cmin)  $> 3,1$  ng/ml ve stejné skupině sledovaných, které však byl podáván EC ASA (55,6 %,  $n = 36$ ;  $p < 0,001$ ). Čas k dosažení 99% inhibice TXB<sub>2</sub> pro prostou ASA a EC ASA byl  $16,7 \pm 4,5$  h ( $n = 38$ ) a  $48,2 \pm 4,6$  h ( $n = 36$ ), resp.  $p < 0,0001$ .

Obdobné, statisticky významné rozdíly, jež ukazují na nižší antiagregační účinek EC ASA, byly prokázány i pomocí hodnocení maximální inhibice destičkové agregace indukované kyselinou arachidonovou stanovené pomocí optické agregometrie (light transmittance aggregometry). K obdobným nálezům dospěli i autoři v dalších studiích [4–6], kde byla prokázána jak u zdravých dobrovolníků, tak u pacientů s ICHS nižší biologická dostupnost ASA při enterální absorpci než po podání prosté formy ASA. V důsledku opožděné a redukované resorpce EC ASA vzniká stav tzv. pseudorezistence na ASA [5]. U jedinců s tímto nálezem po podání prosté formy ASA dochází k normalizaci jejího účinku na agregaci destiček. Autoři výše zmíněné studie [5] poukazují na to, že jev pseudorezistence či tzv. rezistence z klinických příčin byl v publikacích často skryt pod hlavičkou rezistence na ASA, která se ve studiích s ASA vyskytuje až v 5–20 %. U pravé rezistence, u které se zdá, že je však málo častá, jde o specifický fenotyp farmakologické rezistence na ASA jako následek genových polymorfismů, např. polymorfismu PL A1/A2 genu pro glykoproteinový IIIa receptor.

## ASA v klinických studiích

Jaké máme údaje o léčbě ASA a použití EC ASA z klinických studií? Současná doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro léčbu pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací úseku ST (non-STE ACS) [7] uvádějí: „An oral loading dose (150–300 mg) of plain aspirin (non-enteric-coated formulation) is recommended, while the recommended intravenous (i.v.) dose is 150 mg.“ Doporučení pro léčbu STEMI [8,9] uvádějí: „Antiplatelet therapy with low dose aspirin (75–100 mg) is indicated indefinitely after STEMI.“ K použití EC ASA se tato doporučení ale přímo nevyjadřují.

Z doby před érou antagonistů receptorů adenosin difosfátu (ADP) byly publikovány studie pacientů s akutním koronárním syndromem. Jde o studie ISIS-2 [10], ISIS-3 [11], kde bylo hodnoceno použití trombolitik, ASA, heparinu u pacientů s akutním infarktem myokardu (IM), ve kterých bylo povoleno používání EC ASA. Kyselina acetylsalicylová však byla ve studii ISIS-2 podávána pouze po dobu jednoho měsíce. Ve studii ISIS-3 bylo rovněž povoleno použití této formy ASA, avšak v akutní fázi bylo doporučeno tabletu rozžvýkat. Ve studii GISSI-2 [12] byly hodnoceny čtyři skupiny pacientů s akutním IM, a to na streptokináze versus streptokináze + heparin versus tkáňový plasminogen (tPA) versus tPA + heparin. Zde byla již použita prostá forma ASA. Studie prokázala prognosticky příznivý vliv podávání ASA. Zmíněným studiím však chybí zhodnocení skupiny na prosté ASA vůči EC ASA. Ve studiích pacientů s akutním koronárním syndromem z éry inhibitorů receptorů ADP CURRENT-OASIS 7 [13], CURE [14], TRITON-TIMI 38 [15], PLATO [16], z nichž některé srovnávaly skupinu léčenou clopidogrelem + ASA se skupinou užívající placebo + ASA [13,14], nebo porovnávaly skupinu léčenou kombinací clopidogrelu + dalšího inhibitoru ADP + ASA vůči skupině na clopidogrelu + ASA + placebo [15,16], byla používána prostá ASA. Ani zde tedy nenalezneme údaje, které by umožnily srovnání

léčebného účinku EC ASA a prosté formy ASA u pacientů s ICHS. K dispozici dále máme rozsáhlé metaanalýzy studií u pacientů s chronickou formou ICHS [17,18] léčených ASA. Porovnání skupin pacientů léčených jednou či druhou formou ASA však nejsou součástí výsledků těchto metaanalýz.

## Enterosolventní ASA a gastroprotektce

I když existují endoskopické studie, které se zabývaly gastroprotektivitou EC ASA a prokázaly příznivý účinek této formy, existují studie [19,20], které docházely k opačným závěrům. COX-1, cílový enzym ASA, je mimo jiné zodpovědný prostřednictvím syntézy prostaglandinů  $E_2$ ,  $D_2$  [21] za ochranu sliznice v trávicím ústrojí. Proto potlačení aktivity COX-1 v důsledku celkového účinku ASA může zvyšovat riziko vzniku slizničního poškození žaludku, přispívat ke vzniku ulcerací či rozvoji žaludečních vředů. Soudí se tedy na to, že celkový vliv EC ASA rovněž snižuje ochranný mechanismus žaludeční sliznice systémovým působením. V práci [19], ve které byly použity malé dávky EC ASA, bylo zjištěno stejné zvýšení rizika krvácení do zažívacího ústrojí u obou forem ASA oproti kontrolní skupině. Zdá se tedy, že předpoklad o nižším riziku vzniku gastropatie po EC ASA může být omylem.

## Co lze říci závěrem

Máme tedy k dispozici studie vycházející z hodnocení laboratorních testů účinku ASA na agregaci destiček, které prokazují sníženou biologickou dostupnost EC ASA, a to jak u zdravých dobrovolníků, tak nemocných jedinců. Protože neexistují, a zřejmě nikdy ani nevzniknou dostatečně velké klinické studie srovnávající obě formy ASA u pacientů s ICHS, nemáme dostatek klinických dat pro posouzení, zda EC ASA má alespoň stejně příznivý prognostický účinek u pacientů s ICHS jako prostá forma ASA. Je však možno říci, že použití EC ASA není vhodné u stavů s nutností rychlého nástupu účinku a za stavů se zvýšenou aktivitou destiček, tedy zejména u akutních koronárních syndromů a zřejmě u pacientů s diabetes mellitus. Výše uvedené práce rovněž zpochybňují ochranný vliv EC ASA na žaludeční sliznici. Proto v kontextu s výsledky studií o snížené biologické dostupnosti EC ASA se lze spíše skepticky dívat na používání této formy u pacientů s ICHS.

## Závěr

Z dostupných dat vyplývá, že (a) EC ASA nemá prokazatelný ochranný vliv na žaludeční sliznici, (b) jeho sekundárně preventivní účinek proti arteriální trombóze je nejistý. Proto by se v léčbě ICHS neměly enterosolventní formy používat, ASA by měla být podávána výhradně v prosté formě vstřebávající se v žaludku, neboť jen pro tuto formu je k dispozici dostatek důkazů o její účinnosti.

## Financování

Žádné.

## Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů

## Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden podle etických standardů.

## Literatura

- [1] G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease, *European Heart Journal* 34 (2013) 2949–3003.
- [2] J. Bultas, Antiplatelet therapy – a pharmacologist's perspective, *Cor et Vasa* 55 (2013) e86–e94.
- [3] D.L. Bhatt, T. Grosser, T.J. Dong, et al., Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, *Journal of the American College of Cardiology* 69 (2017) 603–612.
- [4] D. Cox, A.O. Maree, M. Dooley, et al., Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers, *Stroke* 37 (2006) 2153–2158.
- [5] T. Grosser, S. Fries, J.A. Lawson, et al., Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin, *Circulation* 127 (2013) 377–385.
- [6] A. Maree, R. Curtin, M. Dooley, et al., Platelet response to low dose enteric-coated aspirin in patient with stable cardiovascular disease, *Journal of the American College of Cardiology* 46 (2005) 1258–1263.
- [7] M. Roffi, C. Patrono, J.P. Collet, et al., 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 37 (2016) 267–315.
- [8] P.G. Steg, S.K. James, D. Atar, et al., ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal* 33 (2012) 2569–2619.
- [9] P. Widimský, R. Rokyta, O. Hlinomaz, Summary of the 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 58 (2016) e4–e28.
- [10] ISIS-2: a randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, *Journal of the American College of Cardiology* 12 (6 Suppl A) (1988) 3A–13A.
- [11] ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, *Lancet* 339 (1992) 753–770.
- [12] GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico, *Lancet* 336 (1990) 65–71.
- [13] The CURENT OASIS 7 Investigators. Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes, *New England Journal of Medicine* 363 (2010) 930–942.
- [14] The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patient with acute coronary syndromes without ST-segment elevation, *New England Journal of Medicine* 345 (2001) 494–502.

- [15] S.D. Wiviott, E. Braunwald, H.C.H. McCabe, et al., Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 357 (2007) 2001–2015.
- [16] L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj, et al., Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes, *New England Journal of Medicine* 361 (2009) 1045–1057.
- [17] Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials, *Lancet* 373 (2009) 1849–1860.
- [18] Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients, Antiplatelet Trialists' Collaboration, *British Medical Journal* 308 (1994) 81–106.
- [19] J.P. Kelly, D.W. Kaufman, J.M. Jurgelon, et al., Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product, *Lancet* 348 (1996) 1413–1416.
- [20] J. Walker, J. Robinson, J. Stewart, et al., Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin?, *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 6 (2007) 519–522.
- [21] V. Fuster, J.M. Sweeny, Aspirin. A Historical and Contemporary Therapeutic Overview, *Circulation* 123 (2011) 768–778.