

Пролонговані та кишковорозчинні форми ацетилсаліцилової кислоти: фармакокінетичні, фармакодинамічні та клінічні аспекти антиагрегантної ефективності (огляд літератури)

І.П. Дунаєва, О.В. Кривошапка, О.М. Шаповал, О.М. Дорошенко, О.І. Паутіна, Н.С. Чорна

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Анотація. Ацетилсаліцилова кислота (АСК) залишається базовим антиагрегантним препаратом у профілактиці серцево-судинних подій. Водночас у пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком все частіше відзначається недостатня антиагрегантна відповідь на низькі дози АСК, що пов'язують із підвищеним обігом тромбоцитів та особливостями фармакокінетики препарату. У зв'язку з цим розроблені пролонговані та кишковорозчинні лікарські форми АСК з метою оптимізації антиагрегантного ефекту та покращення переносимості. У статті узагальнено сучасні дані щодо фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей форм АСК з миттєвим і пролонгованим вивільненням та проаналізовано їх клінічну доцільність. Показано, що пролонговані та кишковорозчинні форми АСК характеризуються уповільненою абсорбцією і нижчими піковими концентраціями неметаболізованої АСК та не забезпечують більш стійкого пригнічення синтезу тромбоксану A_2 порівняно з формами миттєвого вивільнення, що обмежує їх потенційні переваги у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком.

Ключові слова: ацетилсаліцилова кислота, антиагрегантна терапія, миттєве вивільнення, пролонговане вивільнення, фармакокінетика, фармакодинаміка, тромбоксан A_2 .

Вступ

Антитромбоцитарна терапія є одним із фундаментальних напрямів сучасної кардіології та внутрішньої медицини, оскільки тромбоутворення відіграє провідну роль у патогенезі гострих і хронічних серцево-судинних ускладнень [1, 2]. Первинна та вторинна профілактика атеротромботичних подій, включно з інфарктом міокарда, ішемічним інсультом та тромбозом коронарних стентів, неможлива без ефективного контролю тромбоцитарної активації [3–5]. У цьому контексті ацетилсаліцилова кислота (АСК) протягом десятиліть зберігає статус золотого стандарту антиагрегантної терапії завдяки доведеній клінічній ефективності, доступності та добре вивченому профілю безпеки [6].

Фармакологічна дія АСК реалізується шляхом незворотного ацетилювання циклооксигенази (ЦОГ)-1 у тромбоцитах, що призводить до пригнічення синтезу тромбоксану A_2 (TxA_2) — потужного вазоконстрикторного та проагрегантного медіатора [7]. Оскільки тромбоцити не здатні до синтезу нової ЦОГ-1, антиагрегантний ефект АСК зберігається протягом усього життєвого циклу тромбоцита, який у середньому становить 8–10 діб. Саме ця особливість лежить в основі ефективності низьких доз АСК у профілактиці серцево-судинних подій [8, 9].

Разом із тим у клінічній практиці дедалі частіше фіксується явище недостатньої антиагрегантної відповіді на АСК, яке умовно об'єднується термінами «знижена чутливість», «недостатній ефект» або «аспіринова резистентність» [10–11]. Це явище має багатофакторну природу та асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком. Особливо часто зниження антиагрегантного ефекту АСК відзначається у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, метаболічним синдромом, ожирінням, ішемічною хворобою серця, а також у курців і хворих після кардіохірургічних втручань [5]. У пацієнтів

цих категорій характерним є прискорений обіг тромбоцитів, хронічне низькоградієнтне запалення та підвищена активація альтернативних шляхів тромбоксаногенезу.

Клінічно значущим є той факт, що для досягнення вираженого антитромботичного ефекту необхідне пригнічення синтезу TxA_2 щонайменше на 95%. Проте при стандартному режимі прийому низьких доз АСК у частини пацієнтів відбувається відновлення продукції тромбоксану вже протягом 24 год, що збігається з появою в системному кровотоці нових функціонально активних тромбоцитів. Це ставить під сумнів достатність традиційних схем антиагрегантної терапії у хворих з високим ризиком атеротромботичних подій.

У зв'язку з цим значну наукову та клінічну зацікавленість викликала ідея модифікації лікарських форм АСК. Розробка пролонгованих та кишковорозчинних форм спрямована на оптимізацію фармакокінетичного профілю препарату, забезпечення більш тривалого контакту активної речовини з тромбоцитами портального кровотоку, зниження максимальної концентрації (C_{max}) у плазмі крові та потенційне підвищення прихильності пацієнтів до лікування [12]. Передбачалося, що пролонговане або контрольоване вивільнення АСК дозволить досягти більш рівномірного та стабільного інгібування ЦОГ-1 протягом доби, особливо в умовах підвищеного тромбоцитарного обігу [13].

Водночас накопичені на сьогодні експериментальні та клінічні дані залишають відкритим питання щодо реальних переваг таких форм порівняно з АСК миттєвого вивільнення. Результати фармакокінетичних і фармакодинамічних досліджень є неоднозначними, а клінічна значущість змін профілю вивільнення АСК продовжує активно обговорюватися. Це зумовлює актуальність комплексного аналізу сучасних доказів щодо ефективності пролонгованих і кишковорозчинних форм АСК у контексті антиагрегантної терапії [10–12].

Механізми антиагрегантної дії АСК та роль обігу тромбоцитів

Антиагрегантний ефект АСК є наслідком її унікального механізму дії, що полягає в незворотному ацетилюванні серинового залишку активного центру ЦОГ-1 у тромбоцитах [14]. Це призводить до повного пригнічення синтезу TxA_2 — ключового проагрегантного та вазоконстрикторного ейкозаноїду, який відіграє центральну роль у формуванні артеріального тромбу [15]. На відміну від більшості інших антиагрегантних засобів, ефект АСК не залежить від постійної наявності препарату в кровотоці, а визначається ступенем інактивації ЦОГ-1 у тромбоцитах [16].

Важливою особливістю фармакодинаміки АСК є нездатність тромбоцитів до синтезу нових білків, включно з ЦОГ-1, у зв'язку з відсутністю ядра. Таким чином, антиагрегантний ефект АСК зберігається протягом усього життєвого циклу тромбоцита, який у середньому становить 8–10 діб. Однак тромбоцитарна популяція є динамічною: близько 10% тромбоцитів оновлюється щодоби, що забезпечує постійне надходження в системний кровотік функціонально активних клітин із неінгібованою ЦОГ-1 [17].

Роль обігу тромбоцитів у формуванні антиагрегантної відповіді

У фізіологічних умовах щоденне оновлення тромбоцитів не чинить клінічно значущого впливу на ефективність АСК. Проте за наявності патологічних станів, що супроводжуються прискореним мегакаріоцитопоезом, відбувається суттєве зростання частки «молодих» або ретикульованих тромбоцитів. Такі тромбоцити характеризуються підвищеною функціональною активністю, більшою кількістю ЦОГ-1 та підвищеною чутливістю до агоністів агрегації (рис. 1) [18].

Підвищений обіг тромбоцитів є характерною ознакою пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом 2-го типу, метаболічним синдромом, ожирінням, хронічним запаленням, а також у ранній післяопераційний період після кардіохірургічних втручань. У цих умовах стандартний режим прийому низьких доз АСК (75–100 мг 1 раз на добу)

може бути недостатнім для підтримки стабільного пригнічення синтезу TxA_2 протягом 24-годинного інтервалу [5, 19, 20].

Феномен відновлення синтезу TxA_2

Клінічні та експериментальні дослідження показали, що вже через 24 год після прийому стандартної дози АСК у частини пацієнтів відбувається суттєве відновлення продукції TxA_2 , що корелює зі зростанням агрегаційної відповіді тромбоцитів на арахідонову кислоту [13]. Це явище пояснюється надходженням у кров нових тромбоцитів, які не зазнали ацетилювання ЦОГ-1, а також можливим залученням альтернативних шляхів синтезу тромбоксану, нечутливих до дії АСК (рис. 2) [21, 22].

Клінічно відновлення синтезу TxA_2 асоціюється зі зниженням антиагрегантного ефекту АСК та потенційним підвищенням ризику атеротромботичних подій. Саме цей механізм розглядається як одна з ключових причин так званої аспіринової резистентності, хоча на сьогодні більш коректним вважається термін «недостатня фармакодинамічна відповідь на АСК» [12, 23].

Клінічне значення

Для досягнення клінічно значущого антитромботичного ефекту необхідне пригнічення синтезу TxA_2 щонайменше на 95% [24]. Проте у пацієнтів із високим тромбоцитарним обігом навіть повне інгібування ЦОГ-1 під час прийому препарату не гарантує стабільного ефекту протягом доби. Це обґрунтовує пошук альтернативних фармакологічних стратегій, включно з модифікацією лікарських форм АСК, зміною режиму дозування або застосуванням комбінованої антиагрегантної терапії [25].

Фармакокінетичні особливості форм АСК з миттєвим та пролонгованим вивільненням

Фармакокінетичні властивості АСК мають принципове значення для реалізації її антиагрегантного ефекту, оскільки ступінь інактивації тромбоцитарної ЦОГ-1 безпосередньо залежить від концентрації неметаболізованої АСК у портальному та системному кровотоці [26]. Навіть незначні відмінності у профі-

Рисунок 1 Життєвий цикл тромбоцитів та вплив підвищеного обігу тромбоцитів на відновлення продукції TxA_2 [18]

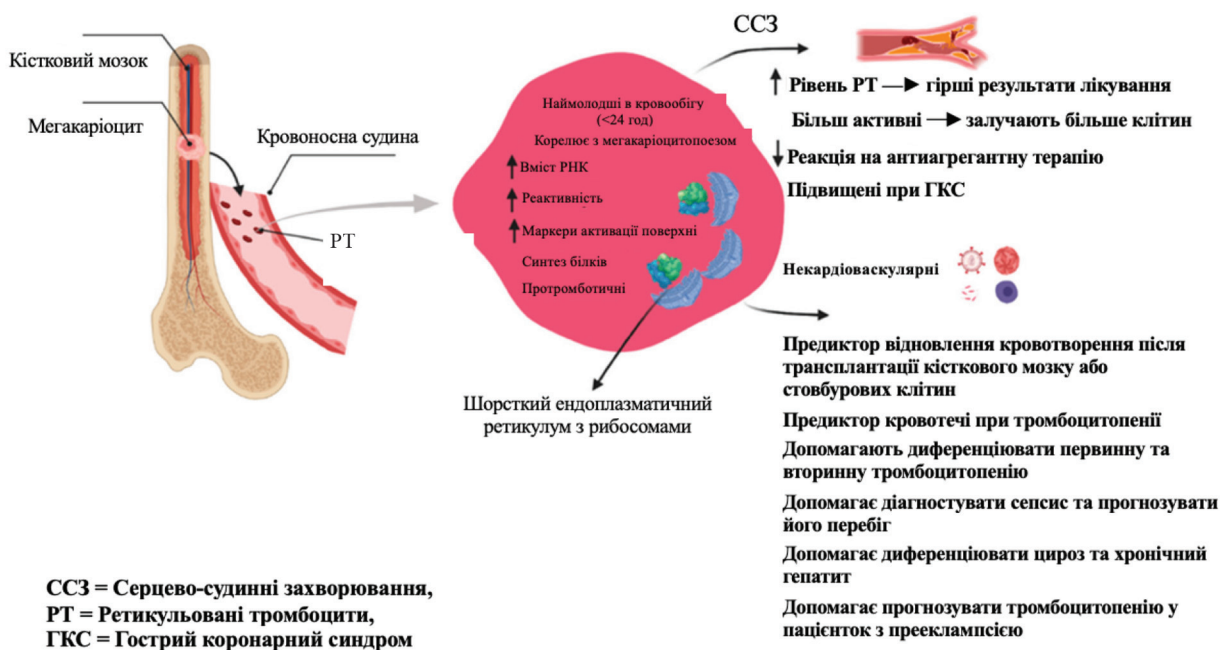
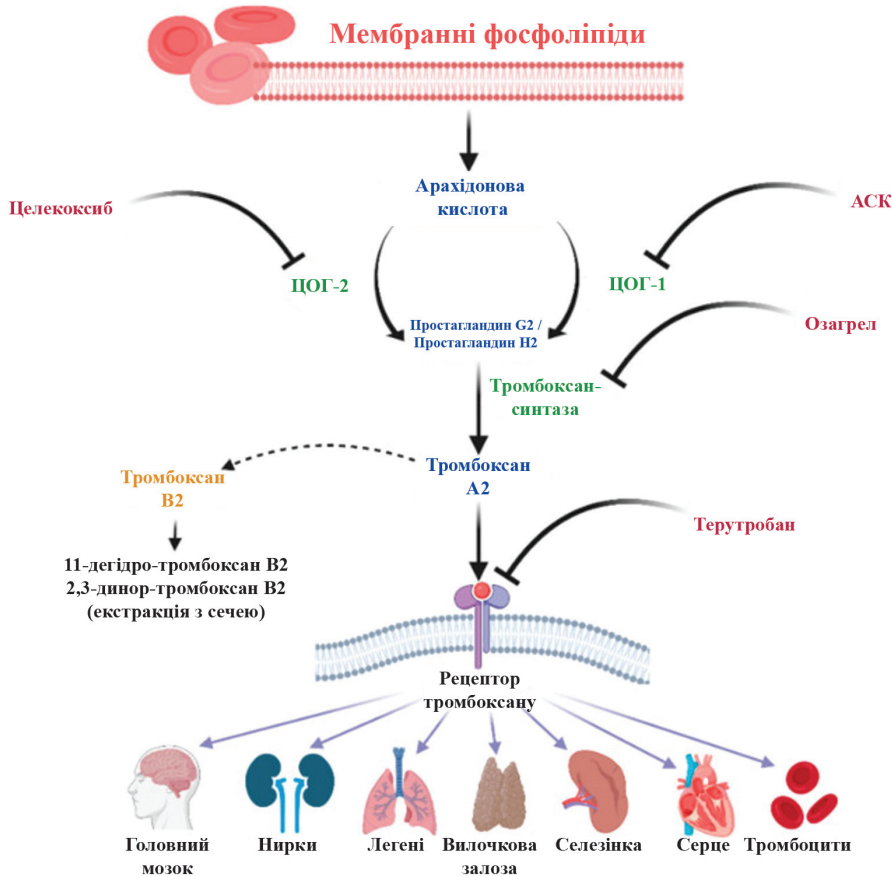


Рисунок 2 Механізм антиагрегантної дії АСК: незворотне інгібування ЦОГ-1 та пригнічення синтезу ТхА₂ [22]



лі абсорбції, швидкості досягнення C_{max} та тривалості експозиції можуть суттєво впливати на фармакодинамічну відповідь, особливо у пацієнтів із підвищеним обігом тромбоцитів [27].

Абсорбція та біодоступність АСК

Форми АСК з миттєвим вивільненням швидко абсорбуються у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, що зумовлює швидке досягнення C_{max} препарату в плазмі крові (час досягнення C_{max} (T_{max}) зазвичай становить 1–2 год). Це забезпечує інтенсивне й майже повне ацетилювання ЦОГ-1 у циркулюючих тромбоцитах уже в ранній період після прийому препарату [17].

На відміну від цього, пролонговані та кишковорозчинні форми АСК характеризуються уповільненою та менш передбачуваною абсорбцією. Вивільнення активної речовини відбувається поступово або дистальніше в кишечнику, що призводить до зміщення T_{max} до 2–4 год і зниження C_{max} АСК у плазмі крові [28]. Такий профіль розглядався як потенційно сприятливий з точки зору гастроінтестинальної безпеки, однак його вплив на антиагрегантну ефективність є неоднозначним (рис. 3) [29].

Максимальна концентрація та швидкість дії

Однією з ключових фармакокінетичних відмінностей між формами АСК є обсяг C_{max} . Для АСК з миттєвим вивільненням характерні значно вищі пікові концентрації неметаболізованої АСК у плазмі крові, що забезпечує ефективне ацетилювання ЦОГ-1 у більшості тромбоцитів за короткий проміжок часу. Саме цей фактор вважається критичним для досягнення повного інгібування синтезу ТхА₂ [30].

Пролонговані форми АСК, навпаки, демонструють істотно нижчі значення C_{max} . Хоча загальна експозиція препарату

(площа під кривою «концентрація — час» — AUC) може бути порівнянною між формами, зниження пікових концентрацій обмежує інтенсивність первинного ацетилювання ЦОГ-1 [11]. Це особливо важливо у пацієнтів з високою часткою новоутворених тромбоцитів, для яких короткочасний, але високий пік концентрації АСК може мати вирішальне значення.

Метаболізм АСК та роль саліцилової кислоти

АСК швидко гідролізується до саліцилової кислоти, яка має протизапальні та анальгезивні властивості, але не забезпечує незворотного інгібування ЦОГ-1 у тромбоцитах. Фармакокінетичні дослідження показали, що хоча концентрація АСК при застосуванні пролонгованих форм може бути вищою та зберігатися довше, це не компенсує нижчі рівні неметаболізованої АСК [31].

Рисунок 3 Типові фармакокінетичні криві «концентрація — час» для форм АСК з миттєвим та пролонгованим вивільненням [29]



Таким чином, з точки зору антиагрегантної дії саме концентрація АСК, а не її метаболітів, є фармакологічно релевантною. Подовження циркуляції АСК не зумовлює посилення антиагрегантного ефекту, що має принципове значення для клінічної оцінки пролонгованих форм (рис. 4) [32].

Площа під кривою та тривалість експозиції

Незважаючи на відмінності у C_{max} та T_{max} у багатьох дослідженнях нормалізована за дозою АUC для АСК була подібною між формами АСК з миттєвим вивільненням. Це свідчить про те, що загальна кількість абсорбованої активної речовини може бути зівставною. Проте для антиагрегантного ефекту вирішальне значення має не сумарна експозиція, а характер її розподілу в часі [33].

Повільне вивільнення АСК не забезпечує достатньо високих концентрацій препарату в критичний період для повного інгібування ЦОГ-1 у тромбоцитах, що циркулюють у момент прийому препарату. Це пояснює, чому пролонговані форми АСК не демонструють переваг щодо стабільності антиагрегантного ефекту протягом 24 год.

Клінічні фармакокінетичні наслідки

З клінічної точки зору, фармакокінетичний профіль АСК з миттєвим вивільненням є більш сприятливим для досягнення повного та швидкого антиагрегантного ефекту [31]. Пролонговані та кишково-розчинні форми, попри потенційні гастропротекторні переваги, не забезпечують оптимального співвідношення між швидкістю абсорбції та інтенсивністю ацетилювання ЦОГ-1 [17]. Це має особливе значення у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком та прискореним обігом тромбоцитів, у яких необхідне максимальне ефективне пригнічення синтезу TxA_2 [13].

Порівняльна фармакодинаміка антиагрегантного ефекту АСК

Фармакодинамічні ефекти АСК є прямим наслідком її фармакокінетичних характеристик, проте не зводяться лише

до сумарної експозиції препарату. Вирішальним чинником антиагрегантної дії АСК є ступінь і тривалість інгібування тромбocитарної ЦОГ-1, що визначає рівень пригнічення синтезу TxA_2 та, відповідно, функціональну активність тромбоцитів [17]. Саме тому порівняльна оцінка фармакодинамічних ефектів форм АСК з миттєвим та пролонгованим вивільненням має ключове значення для розуміння їх клінічної доцільності.

Інгібування синтезу тромбоксану як основний фармакодинамічний маркер

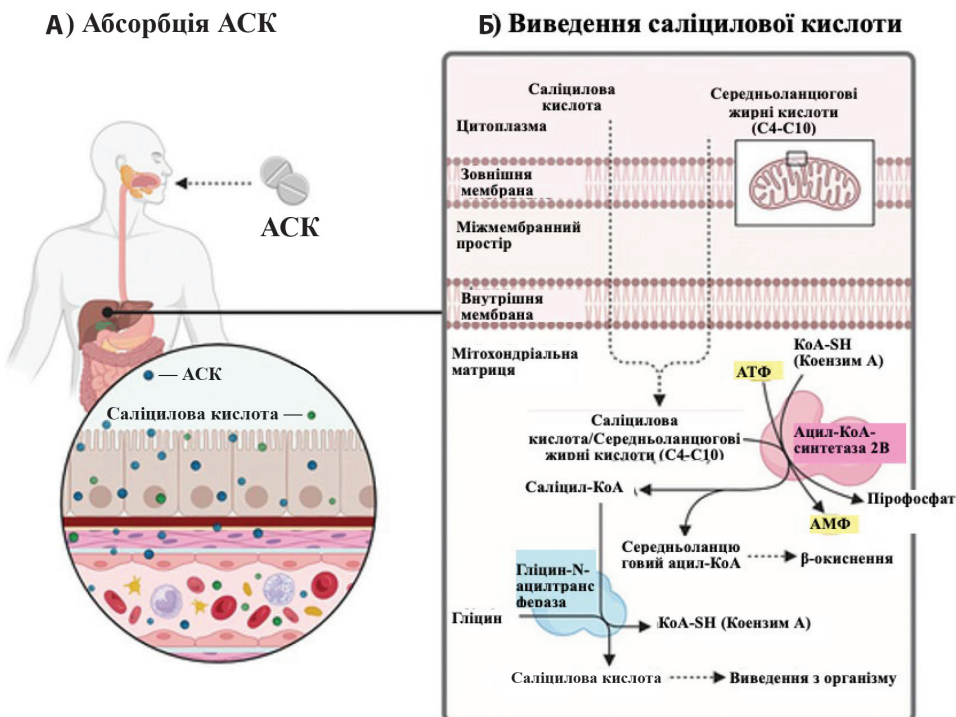
Найбільш інформативним та відтворюваним маркером антиагрегантної активності АСК вважається рівень тромбоксану B_2 (TxB_2) у сироватці крові або його метаболітів у сечі. Доведено, що для реалізації клінічно значущого антитромботичного ефекту необхідне пригнічення синтезу TxA_2 не менше ніж на 95% [34]. У фармакодинамічних дослідженнях за участю здорових добровольців максимальне зниження продукції TxB_2 після одноразового прийому АСК відмічено протягом перших 6–8 год незалежно від лікарської форми [11, 17, 22].

Водночас ступінь інгібування TxB_2 суттєво відрізняється залежно від типу вивільнення препарату. Форми АСК з миттєвим вивільненням забезпечують більш виражене та швидке пригнічення синтезу тромбоксану, що корелює з вищими піковими концентраціями неметаболізованої АСК у плазмі крові. Натомість пролонговані форми демонструють менш інтенсивне інгібування TxB_2 , навіть за умови зівставної сумарної експозиції препарату [11, 32].

Тривалість антиагрегантного ефекту протягом 24 год

Особливе клінічне значення має збереження антиагрегантного ефекту АСК у міждозовому інтервалі, тобто протягом 24 год після прийому препарату. Саме в цей період у пацієнтів із підвищеним обігом тромбоцитів відбувається поява нових функціонально активних клітин з інтактною ЦОГ-1. Порівняльні фармакодинамічні дослідження показу-

Рисунок 4 Метаболізм АСК та фармакологічна роль неметаболізованої АСК





ли, що через 24 год після прийому АСК миттєвого вивільнення зберігається значніше пригнічення агрегації тромбоцитів, індукованої арахідоновою кислотою, порівняно з пролонгованими формами [32].

Для пролонгованої форми АСК характерне більш виражене відновлення тромбоксанзалежної агрегації наприкінці дозового інтервалу, що свідчить про недостатню інтенсивність первинного ацетилювання ЦОГ-1 [14]. Це обмежує можливість підтримання стабільного антиагрегантного ефекту протягом доби, особливо у пацієнтів клінічно вразливих груп.

Агрегація тромбоцитів як функціональний показник

Функціональні тести агрегації тромбоцитів, зокрема агрегація, індукована арахідоновою кислотою, доповнюють біохімічну оцінку синтезу ТхА₂. У дослідженнях продемонстровано, що форми АСК з миттєвим вивільненням забезпечують більш глибоке та стабільне пригнічення агрегації тромбоцитів як у ранні, так і у пізні часові точки після прийому препарату [10]. Пролонговані форми, незважаючи на подовжену наявність препарату в кровотоці, не демонструють еквівалентного рівня інгібування функціональної активності тромбоцитів.

Це підтверджує концепцію, що для антиагрегантної дії АСК вирішальне значення має не тривалість експозиції, а досягнення достатньо високої концентрації неметаболізованої АСК у критичний часовий проміжок для незворотного інакування ЦОГ-1 [14].

Фармакодинамічні наслідки у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком

У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, метаболічним синдромом або після кардіохірургічних втручань фармакодинамічна відповідь на АСК є менш передбачуваною. Підвищений обіг тромбоцитів та наявність альтернативних шляхів тромбоксаногенезу призводять до більш швидкого відновлення агрегаційної здатності тромбоцитів. У цій клінічній ситуації пролонговані форми АСК не демонструють фармакодинамічних переваг порівняно з формами миттєвого вивільнення та не усувають проблеми недостатньої відповіді на терапію [12, 28, 35].

Таким чином, АСК залишається базовим компонентом антиагрегантної терапії у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних подій. Водночас накопичені дані свідчать, що ефективність АСК визначається складною взаємодією фармакокінетичних і фармакодинамічних чинників, серед яких ключову роль відіграють концентрація неметаболізованої АСК, характер її вивільнення та інтенсивність обігу тромбоцитів. Незважаючи на теоретичні передумови, пролонговані та кишковорозчинні форми АСК не демонструють переконливих переваг щодо стабільності або сили антиагрегантного ефекту порівняно з формами миттєвого вивільнення. Проблема так званої аспіринової резистентності у більшості випадків відображає недостатню фармакодинамічну відповідь на стандартні режими лікування, а не істинну нечутливість до препарату [35], що зумовлює необхідність індивідуалізованого підходу до вибору антиагрегантної стратегії.

Висновки

1. Антиагрегантний ефект АСК реалізується шляхом незворотного інгібування тромбоцитарної ЦОГ-1, що забезпечує пригнічення синтезу ТхА₂ протягом життєвого циклу тромбоцитів.

2. Підвищений обіг тромбоцитів, характерний для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом та метаболічним синдромом, є ключовим чинником зниження тривалості антиагрегантного ефекту АСК.

3. Форми АСК з миттєвим вивільненням забезпечують більш інтенсивне та стабільне інгібування синтезу ТхА₂ порівняно з пролонгованими та кишковорозчинними формами.

4. Пролонговані лікарські форми АСК не усувають проблеми недостатньої антиагрегантної відповіді та не мають доведених фармакодинамічних переваг у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком.

5. Так звана аспіринова резистентність у більшості випадків є проявом недостатньої фармакодинамічної відповіді, що потребує клінічної оцінки та корекції терапевтичної стратегії.

6. Оптимізація антиагрегантної терапії повинна базуватися на індивідуалізованому підході з урахуванням клінічного профілю пацієнта, фармакологічних властивостей препарату та балансу між ефективністю і безпекою лікування.

Список використаної літератури

- Mazzone P.M., Spagnolo M., Capodanno D. (2024) Antithrombotic Therapy in Patients with Chronic Coronary Syndromes. *Interv. Cardiol. Clin.*, 13(4): 493–505.
- Sammot M.A., Storey R.F. (2024) Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 22(9): 471–482. doi: 10.1080/14779072.2024.2388265.
- Ajjan R.A., Kietsiriroje N., Badimon L. et al. (2021) Antithrombotic therapy in diabetes: which, when, and for how long? *Eur. Heart J.*, 42(23): 2235–2259.
- Rivera-Caravaca J.M., Camelo-Castillo A., Ramirez-Macias I. et al. (2021) Antithrombotic Therapy in Patients with Peripheral Artery Disease: A Focused Review on Oral Anticoagulation. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(13): 7113. doi: 10.3390/ijms22137113.
- Talasz A.H., Sadeghipour P., Ortega-Paz L. et al. (2024) Optimizing antithrombotic therapy in patients with coexisting cardiovascular and gastrointestinal disease. *Nat. Rev. Cardiol.*, 21(8): 574–592. doi: 10.1038/s41569-024-01003-3.
- Miklík R., Jiravský O. (2022) Kyselina acetylsalicylová v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. [Acetylsalicylic acid in primary prevention of cardiovascular disease]. *Vnitr. Lek.*, 68(4): 240–245. Czech.
- Fijałkowski Ł., Skubiszewska M., Grzešek G. et al. (2022) Acetylsalicylic Acid-Primus Inter Pares in Pharmacology. *Molecules*, 27(23): 8412.
- Liu S., Eckstein J., Lam A., Cheema A.N. (2023) Acetylsalicylic Acid (Aspirin) for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 21(2): 111–119. doi: 10.2174/1570161121666230131120544.
- Scavone M., Podda G.M., Bossi E. et al. (2022) Acetylsalicylic acid in essential thrombocythemia. *Wien Klin. Wochenschr.*, 134(1–2): 89–90.
- Gelbenegger G., Jilma B. (2022) Clinical pharmacology of antiplatelet drugs. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 15(10): 1177–1197. doi: 10.1080/17512433.2022.2121702.
- Hida N., Yamazaki T., Fujita Y. et al. (2023) A Study on Pharmacokinetics of Acetylsalicylic Acid Mini-Tablets in Healthy Adult Males-Comparison with the Powder Formulation. *Pharmaceutics*, 15(8): 2079. doi: 10.3390/pharmaceutics15082079.
- Marino M., Jamal Z., Zito P.M. (2023) Pharmacodynamics. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publ.*
- Yang J., Yamashita-Kanemaru Y., Morris B.I. et al. (2025) Aspirin prevents metastasis by limiting platelet TXA₂ suppression of T cell immunity. *Nature*, 640(8060): 1052–1061. doi: 10.1038/s41586-025-08626-7.
- Bruno A., Tacconelli S., Contursi A. (2023) Cyclooxygenases and platelet functions. *Adv. Pharmacol.*, 97: 133–165. doi: 10.1016/bs.apha.2022.12.001.
- Szczuko M., Koziol I., Kotłęga D. (2021) The Role of Thromboxane in the Course and Treatment of Ischemic Stroke: Review. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(21): 11644.

16. Cattaneo M. (2023) Aspirin in essential thrombocythemia. For whom? What formulation? What regimen? *Haematologica*, 108(6): 1487–1499.
17. Clerici B., Cattaneo M. (2023) Pharmacological Efficacy and Gastrointestinal Safety of Different Aspirin Formulations for Cardiovascular Prevention: A Narrative Review. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.*, 10(4): 137. doi: 10.3390/jcdd10040137.
18. Muataz Ali H., Schanze N., Schommer N. et al. (2021) Reticulated Platelets — Which Functions Have Been Established by In Vivo and In Vitro Data? *Cells*, 10(5): 1172.
19. Gragnano F., Cao D., Pironcini L. et al.; PANTHER Collaboration (2023) P2Y12 Inhibitor or Aspirin Monotherapy for Secondary Prevention of Coronary Events. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 82(2): 89–105. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.051.
20. Drugs and Lactation Database (LactMed®) (2006) Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development. Aspirin.
21. Gassanov N., Eicke M., Er F. (2021) Stellenwert der ASS-Therapie in der kardio- und zerebrovaskulären Prävention [Aspirin in primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular diseases]. *Dtsch Med. Wochenschr.*, 146(20): 1353–1359. German.
22. Szczuko M., Koziol I., Kotłęga D. et al. (2021) The Role of Thromboxane in the Course and Treatment of Ischemic Stroke: Review. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(21): 11644.
23. Patrono C. (2023) Fifty years with aspirin and platelets. *Br. J. Pharmacol.*, 180(1): 25–43. doi: 10.1111/bph.15966.
24. Santos-Gallego C.G., Badimon J. (2021) Overview of Aspirin and Platelet Biology. *Am J Cardiol.*, 144 (Suppl. 1): S2–S9. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.12.018.
25. Grimaldi S., Migliorini P., Puxeddu I. et al. (2024) Aspirin hypersensitivity: a practical guide for cardiologists. *Eur. Heart J.*, 45(19): 1716–1726.
26. Silva G.F.D., Lopes B.M., Moser V., Ferreira L.E. (2023) Impact of pharmacogenetics on aspirin resistance: a systematic review. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 81(1): 62–73.
27. Van Oosterom N., Barras M., Cottrell N., Bird R. (2022) Platelet Function Assays for the Diagnosis of Aspirin Resistance. *Platelets*, 33(3): 329–338.
28. Sibbing D., Lavalle Cobo A.M. et al. (2025) Why low-dose aspirin remains an important antiplatelet in the management of chronic coronary syndromes. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 23(5): 187–195. doi: 10.1080/14779072.2025.2505439.
29. Parbon P., Kashfia J., Sadiq Ch. (2020) Preparation and evaluation of Naproxen Sodium sustained release enteric coated tablets using Methocel K15M CR and Instacoat EN-II. doi: 10.13140/RG.2.2.20647.16802.
30. Hybiak J., Broniarek I., Kiryzyński G. et al. (2020) Aspirin and its pleiotropic application. *Eur. J. Pharmacol.*, 866: 172762. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172762.
31. Kosinski P., Sarzynska-Nowacka U., Fiolna M., Wielgos M. (2018) The practical use of acetylsalicylic acid in the era of the ASPRE trial. Update and literature review. *Ginekol. Pol.*, 89(2): 107–111. doi: 10.5603/GPa.2018.0018.
32. Visagie J.L., Aruwajoye G.S., van der Sluis R. (2024) Pharmacokinetics of aspirin: evaluating shortcomings in the literature. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 20(8): 727–740. doi.org/10.1080/17425255.2024.2386368.
33. Guo J., Wang J., Feng J. (2019) Aspirin resistance mediated by oxidative stress-induced 8-Isoprostaglandin F₂. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 44(5): 823–828. Lim J., Song Y., Jang J.H. et al. (2018) Aspirin-inspired acetyl-donating HDACs inhibitors. *Arch. Pharm. Res.*, 41(10): 967–976. doi: 10.1007/s12272-018-1045-z.
34. Du G., Lin Q., Wang J. (2016) A brief review on the mechanisms of aspirin resistance. *Int J Cardiol.*, 220: 21–26. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.104.

Extended-release and enteric-coated acetylsalicylic acid: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations and clinical aspects for antiplatelet therapy (review)

I.P. Dunaieva, O.V. Kryvoshapka, O.M. Shapoval, O.M. Doroshenko, O.I. Pautina, N.S. Chorna

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Abstract. Acetylsalicylic acid (ASA) remains the mainstay antiplatelet agent for the prevention of cardiovascular events. At the same time, in patients at high cardiovascular risk, reduced responsiveness to low-dose ASA is increasingly reported, which is associated with increased platelet turnover and specific pharmacokinetic features of the drug. Therefore, extended-release and enteric-coated ASA formulations have been developed to optimise antiplatelet efficacy and improve tolerability. This review summarises current evidence on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of immediate-release and extended-release ASA formulations and analyses their clinical relevance. The available data indicate that extended-release ASA does not provide greater sustained inhibition of thromboxane A₂ than immediate-release formulations, limiting its potential advantages in patients at high cardiovascular risk.

Keywords: acetylsalicylic acid, antiplatelet therapy, immediate release, extended release, pharmacokinetics, pharmacodynamics, thromboxane A₂.

Інформація про авторів:

Дунаєва Інна Павлівна — докторка медичних наук, доцентка, в.о. завідувача кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету, Харків, Україна. orcid.org/0000-0003-3061-3230

Кривошопка Олександр Вікторович — кандидат медичних наук, доцент, проректор з науково-педагогічної роботи Харківського національного медичного університету, Харків, Україна. orcid.org/0000-0002-4151-7669

Шаповал Ольга Миколаївна — кандидатка біологічних наук, доцентка кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету, Харків, Україна. orcid.org/0000-0002-1971-2863

Дорошенко Оксана Миколаївна — асистентка кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету, Харків, Україна. orcid.org/0000-0002-6771-0942

Паутіна Олена Ігорівна — асистентка кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету, Харків, Україна. orcid.org/0000-0002-4717-0264

Чорна Наталія Степанівна — кандидатка фармацевтичних наук, асистентка кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету, Харків, Україна. orcid.org/0000-0002-0071-6047

Information about the authors:

Dunaieva Inna P. — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Acting Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. orcid.org/0000-0003-3061-3230

Kryvoshapka Oleksandr V. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Vice-Rector for Scientific and Pedagogical Work, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. orcid.org/0000-0002-4151-7669

Shapoval Olga M. — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Medical Formulation, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. orcid.org/0000-0002-1971-2863

Doroshenko Oksana M. — Assistant Professor, Department of Pharmacology and Medical Formulation, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. orcid.org/0000-0002-6771-0942

Pautina Olena I. — Assistant Professor, Department of Pharmacology and Medical Formulation, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. orcid.org/0000-0002-4717-0264

Chorna Nataliya S. — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Assistant Professor, Department of Pharmacology and Medical Formulation, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. orcid.org/0000-0002-0071-6047

Надійшла до редакції/Received: 24.01.2026

Прийнято до друку/Accepted: 28.01.2026