

ASA – działanie kardioprotekcyjne ASA – *cardioprotective activity*

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Kwas acetylosalicylowy (ASA) jest jednym z najlepiej poznanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) o licznych potwierdzonych i aktualnie badanych mechanizmach działania (m.in. przeciwgorączkowym, przeciwbólowym, przeciwzapalnym, kardioprotekcyjnym, hipotensyjnym, neuroprotekcijnym, przeciwnowotworowym). Działanie przeciwplatekowe ASA jest skutecznie wykorzystywane już od wielu lat w farmakoterapii kardiologicznej, w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular diseases*; CVD) w różnych grupach pacjentów (np. z zawałem serca, niestabilną i stabilną chorobą niedokrwienną serca oraz innymi chorobami przebiegającymi z zakrzepami w naczyniach). Ze względu na konieczność codziennego stosowania ASA istotne jest ograniczenie ryzyka działań niepożądanych, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego. Jest to możliwe poprzez stosowanie mniejszej, dobrze przebadanej dawki, tj. 75 mg/24 h, która jest wystarczająca do całkowitego i nieodwracalnego zahamowania aktywności cykloksygenazy 1 (COX-1) w płytkach krwi. Uwzględniając zatem farmakodynamikę ASA, w celu optymalizacji leczenia aktualnie rekomenduje się stosowanie jak najniższych dawek NLPZ. (*Farm Współ 2018; 11: 110-115*)

Słowa kluczowe: ASA, działanie kardioprotekcyjne, prewencja pierwotna, prewencja wtórna

Abstract

Acetylsalicylic acid (ASA) is one of the best-known non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with numerous proven and currently researched mechanisms of action, e.g. antipyretic, analgesic, anti-inflammatory, cardioprotective, hypotensive, neuroprotective, and anti-cancer mechanisms. For many years the antiplatelet effect of ASA has been successfully used in cardiovascular pharmacotherapy, in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (CVD) in various groups of patients (e.g. patients with myocardial infarction, unstable or stable ischemic heart disease and other diseases involving thrombosis). Due to the need to apply ASA on a daily basis it is important to reduce the risk of adverse reactions, especially in the alimentary tract. The risk can be limited by reducing dosage to a well-known amount of 75 mg/24 h, which is sufficient to totally and irreversibly inhibit the activity of cyclooxygenase 1 (COX-1) in platelets. Therefore, taking the pharmacodynamics of ASA into account, the lowest possible doses of this NSAID are recommended in order to optimize the therapy. (*Farm Współ 2018; 11: 110-115*)

Keywords: ASA, cardioprotective activity, primary prevention, secondary prevention

Kwas acetylosalicylowy (*acetylsalicylic acid*; ASA) jest najdłużej stosowanym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) w farmakoterapii wielu chorób. W dużych dawkach (2-6 g/24 h) ASA wykazuje działanie przeciwgorączkowe, przeciwzapalne i przeciwbólowe (m.in. w bólach stawów, mięśni, głowy). Dobrze poznane jest także działanie antyagregacyjne, które odpowiada za efekt kardioprotekcyjny ASA, a więc ochronne działanie na układ sercowo-naczyniowy. W najnowszych publikacjach, w oparciu

o wyniki licznych badań i metaanaliz, potwierdzone są także inne działania ASA: hipotensyjne, przeciwnowotworowe (m.in. w przełyku, jelicie cienkim, jelicie grubym i szczególnie w gruczołakorakach), ale także działanie neuroprotekcyjne (np. w chorobie Alzheimera), hamujące replikację wirusa HIV, czy zwiększające gęstość mineralną kości (tabela I) [1-3].

Z prowadzonych aktualnie licznych badań eksperymentalnych i klinicznych wynika, że potencjał terapeutyczny tego leku nadal nie został całkowicie

Tabela I. Mechanizmy pleiotropowego działania kwasu acetylosalicylowego (ASA) [1-3].

Table I. The mechanisms of the pleiotropic effect of acetylsalicylic acid (ASA) [1-3].

| Działanie ASA | Mechanizm |
|--------------------|---|
| przeciwzapalne | <ul style="list-style-type: none"> hamowanie aktywności COX prowadzi do blokowania wytwarzania substancji indukujących proces zapalny: cyklicznych nadtlenków, prostaglandyn PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, TXA₂; wpływ na wytwarzanie lipoksyn (LXA4, LXB4, 15-epi-LXA4) z kwasu arachidonowego i charakteryzują się silnym działaniem przeciwzapalnym |
| przeciwgorączkowe | <ul style="list-style-type: none"> hamowanie podwzgórzowego wytwarzania PGE₂ - powstającej pod wpływem pirogenów oraz IL-1 |
| przeciwbólowe | <ul style="list-style-type: none"> hamowanie syntezy prostaglandyn w tkankach obwodowych; zmniejszenie wrażliwości receptorów bólu na bodźce typu: urazy, czy stany zapalne |
| antyagregacyjne | <ul style="list-style-type: none"> zablokowanie COX-1, występującej głównie w płytkach krwi (prostanoidy, których synteza jest katalizowana przez COX-1 są istotne m.in. w procesie agregacji płytek) |
| hipotensyjne | <ul style="list-style-type: none"> hamowanie COX i wytwarzania związków naczyniokurczliwych (TXA₂, PGF_{2α}, endotelina) poprawia rozkurczanie naczyń i funkcje śródbłonna |
| przeciwnowotworowe | <ul style="list-style-type: none"> indukcja apoptozy, hamowanie angiogenezy, zwiększenie komórkowej odpowiedzi immunologicznej |
| neuroprotektoryjne | <ul style="list-style-type: none"> hamowanie aktywacji NF-κB |
| przeciwwirusowe | <ul style="list-style-type: none"> hamowanie replikacji wirusa HIV |

NF-κB - transkrypcyjny czynnik jądrowy; IL-1- interleukina 1.

poznany. Oczywiście należy pamiętać, że ograniczeniem powszechnego stosowania ASA w prewencji (szczególnie pierwotnej) i leczeniu wielu chorób jest ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego, dlatego tak ważne jest wiarygodne oszacowanie bilansu korzyści i ryzyka w poszczególnych grupach pacjentów oraz ustalenie najmniejszej skutecznej dawki ASA w wybranych jednostkach chorobowych. Redukcja dawki tego NLPZ pozwala bowiem zwiększyć jego bezpieczeństwo stosowania [4].

Przeciwpłytkowe działanie terapeutyczne ASA na pewno zostało docenione w farmakoterapii kardiologicznej, obejmującej m.in. profilaktykę chorób układu krążenia (takich jak zawał serca, niestabilna i stabilna choroba niedokrwienna serca) oraz innych chorób przebiegających z zakrzepami i zatorami w naczyniach [5,6]. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego prewencję CVD określa się jako: „skoordynowany zestaw działań na poziomie populacyjnym lub ukierunkowany na jednostkę, którego celem jest eliminacja lub minimalizowanie wpływu CVD i związanej z nimi niepełnosprawności” [7].

Kardioprotekcyjne działanie ASA wynika z blokowania cykloksygenazy 1 (COX-1; ang. *cyclooxygenase 1*). Jednak mechanizm działania ASA polega na hamowaniu zarówno COX-1, jak i cykloksygenazy 2 (COX-2; *cyclooxygenase 2*). COX-1 wykazuje działanie protekcyjne na błonę śluzową żołądka oraz naczynia krwionośne [1]. COX-2 jest formą indukowaną w procesie zapalnym i uczestniczy w tworzeniu prostacykliny, tromboksanów i prostaglandyn. Jednak właśnie zahamowanie przez ASA COX-1 w płytkach krwi ogranicza produkcję tromboksanu i w konsekwencji zmniejsza agregację płytek krwi i skurcz naczyń krwionośnych. Grupy acetylowe pochodzące z ASA łącząc się z powierzchnią płytek redukują uwalnianie z nich ADP, co w efekcie prowadzi do ograniczenia tworzenia płytkowych agregatów [8]. Co ważne, działanie hamujące ASA na cykloksygenazy jest nieodwracalne. W przypadku płytek krwi, które pozbawione są możliwości syntezy COX, a czas ich życia wynosi zaledwie 9 - 10 dni, ASA całkowicie znosi działanie COX-1 w tych elementach morfotycznych, czego konsekwencją jest zmniejszenie płytkowej produkcji prostaglandyny E2 (PGE2), prostaglandyny I2 (PGI2) oraz tromboksanu A2 (TXA2). Co istotne, zahamowanie płytkowej

aktywności COX-1 utrzymuje się aż do powstania nowej generacji tych elementów morfotycznych, a więc jeszcze przez kilka dni od podania leku. Jest to też możliwe przy zastosowaniu małej dawki ASA, tj. 75 mg/24 h [9,10]. Wyjątkiem będą osoby, u których wykazano kliniczną lub laboratoryjną oporność na ASA i które wymagają zwiększenia dawki z 75 mg na 150 mg/24 h. Za oporność na ASA mogą odpowiadać następujące czynniki:

- genetyczne (np. polimorfizm genu COX-1),
- komórkowe (np. nadmierna aktywacja płytek krwi pod wpływem nikotyny, hiperlipidemii),
- farmakologiczne (np. interakcje z innymi NLPZ) [11].

Szczególną uwagę, pod kątem oporności na ASA, należy zwrócić u pacjentów przyjmujących z różnych wskazań ibuprofen, który znosi przeciwplatekcyjne działanie ASA. W celu ominięcia tej interakcji proponuje się, aby pacjent przyjął ASA co najmniej 30 minut przed ibuprofenem, bądź min. 8 godzin po [12]. W przypadku łączenia ASA z sartanami, w badaniu LIFE (ang. *Losartan Intervention For Endpoint reduction*), potwierdzono brak negatywnego wpływu ASA na kardioprotekcyjne działanie sartanów (losartanu) oraz wzmożenie ich działania hipotensyjnego [11,13].

ASA stosowany w prewencji CVD jest dostępny w różnych postaciach farmaceutycznych, jednak najczęściej w postaci tabletek dojelitowych. Taka formacja pozwala zablokować rozpad produktu

lecniczego w żołądku i uwolnić substancję aktywną dopiero w dwunastnicy, a także wydłużyć biologiczny okres półtrwania leku ($t_{0,5}$) do 2-3 godzin. $t_{0,5}$ ASA zależy też od dawki (dla dużych dawek rzędu 10-20 g; $t_{0,5}$ może wydłużyć się nawet do 15-30 h). Także objętość dystrybucji ASA ulega zmianie w zależności od stężenia leku we krwi oraz współistniejącej hipoalbuminemii. Parametry farmakokinetyczne ASA, dla tabletek dojelitowych, przedstawiono w tabeli II [5,8,14].

Według wielu autorów najlepszy profil bezpieczeństwa w profilaktyce CVD wykazano dla dawki 75 mg ASA [9,15], chociaż w USA najczęściej przepisywana jest dawka 81 mg [16]. Aktualnie wiadomo, że ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego oraz wewnątrzczaszkowego jest większe przy stosowaniu wyższych dawek ASA i dłuższej terapii. Inne czynniki ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego obejmują zaburzenia krzepnięcia, chorobę wrzodową żołądka/dwunastnicy, niewydolność nerek, poważne choroby wątroby, trombocytopenię, ale także przyjmowanie przez pacjenta antykoagulantów lub NLPZ, niekontrolowane nadciśnienie, płeć męską i starszy wiek [16-18].

U pacjentów z nadciśnieniem i powikłaniami sercowo-naczyniowymi w ramach leczenia przeciwplatekowego wytyczne towarzystw kardiologicznych rekomendują dawkę 75 mg/24 h. Mniejsza dawka ASA (75-150 mg) jest również zalecana kobietom w ciąży w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego po 12. tygodniu ciąży w ramach zapobiegania stanu

Tabela II. Parametry farmakokinetyczne ASA w postaci tabletek dojelitowych [5,8,14].

Table II. The pharmacokinetic parameters of ASA in gastro-resistant tablets [5,8,14].

| Farmakokinetyka | Nieliniowa |
|--------------------------|---|
| t_{onset} | 3-6 h |
| t_{max} | ok. 6 h |
| C_{max} (dawka 75 mg) | 6,72 mg/L |
| C_{max} (dawka 150 mg) | 12,7 mg/L |
| $t_{1/2}$ | 2-3 h |
| miejsce wchłaniania | częściowo w żołądku, w większości w jelicie cienkim |
| $F_{p.o.}$ | 80-100% |
| V_d | 0,15-0,2 L/kg |
| metabolizm | hydroksylacja, sprzęganie z glicyną i kwasem glukuronowym |
| miejsce metabolizmu | jelito, wątroba, krwinki czerwone |
| wydalanie | z moczem, 80-100% dawki w ciągu 24-72 h |

t_{onset} – czas, po którym występuje początek działania; t_{max} – czas wystąpienia stężenia maksymalnego; C_{max} – maksymalne stężenie leku; $t_{1/2}$ – biologiczny okres półtrwania; $F_{p.o.}$ – dostępność biologiczna po podaniu doustnym; V_d – względna objętość dystrybucji;

przeczucawkowego [19]. Niższa kardioprotekcyjna dawka ASA wynika m.in. z faktu, że ASA hamuje dawka ASA wynika m.in. z faktu, że ASA hamuje COX-1 ok. 150-200 razy skuteczniej w porównaniu do COX-2 [20,21], a dawka 30 mg/24 h jest wystarczająca, by zahamować płytkową syntezę TXA₂ [15]. Ponadto przeciwplatekcyjne stężenie terapeutyczne ASA wynosi zaledwie 0,02-0,13 mg/dL, a zatem zdecydowanie mniej w porównaniu do stężenia przeciwzapalnego (20-30 mg/dL), czy stężenia przeciwbólowego/przeciwgorączkowego (10-20 mg/dL) [8].

Dobór dawki ASA jest w ostatnim czasie szczególnie dyskutowany w aspekcie prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular disease*; CVD), które obejmują chorobę niedokrwinną serca (ang. *ischemic heart disease*; IHD), niedokrwieny udar mózgu oraz chorobę tętnic obwodowych. W jednym z wcześniejszych badań (1988 r.) dotyczących porównawczej oceny częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie przyjmującej profilaktycznie ASA w dawce 500 mg i grupie z *placebo* (n = 5139 mężczyzn), wykazano, że liczba zgonów była o 6% mniejsza u chorych leczonych przeciwplatekowo (różnica nieistotna statystycznie) [22]. W kolejnym badaniu, z 1989 roku, pacjenci otrzymywali ASA 325 mg/48 h, lecz nie wykazano redukcji śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w analizowanej grupie (n = 22071 mężczyzn), jednak zaobserwowano 44% redukcję ryzyka zawału, szczególnie u chorych \geq 50 roku życia [23]. W badaniu HOT (ang. *Hypertension Optimal Treatment*), przeprowadzonym u 18790 pacjentów, u chorych przyjmujących profilaktycznie ASA (75 mg/24 h) także wykazano zmniejszenie częstości zawałów w porównaniu do grupy z *placebo* [24]. W badaniu Women's Health Study dopiero po wyodrębnieniu z analizowanej grupy (n = 39876) pacjentek powyżej 65 r.ż. i leczonych ASA w dawce 100 mg/24 h zaobserwowano istotnie mniejsze ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, udaru mózgu oraz zawału serca [25]. Jednak, co warto zauważyć, we wszystkich badaniach stwierdzono zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych u osób otrzymujących ASA [22-25].

Według uznanej amerykańskiej instytucji państwowej USPSTF (*U.S. Preventive Services Task Force*), która już od roku 1984 ocenia znaczenie poszczególnych działań klinicznych, prewencja pierwotna za pomocą ASA zarówno CVD, jak i raka jelita grubego (ang. *colorectal cancer*; CRC) powinna uwzględniać indy-

widualną ocenę pacjenta, tj. wiek, ryzyko krwawienia, wyjściowe ryzyko CVD oraz deklarację/chęć pacjenta do długoterminowego (wieloletniego), codziennego przyjmowania małej dawki ASA (\leq 100 mg) [16]. Pomocny w ocenie ryzyka CVD jest używany przez autorów publikacji kalkulator ryzyka ACCC/AHA (ang. *American College of Cardiology/American Heart Association*), dostępny na stronie: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/> (uwzględniający takie dane pacjenta, jak: wiek, płeć, rasę, wartość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, występowanie cukrzycy, nadciśnienia, palenie, przyjmowanie statyn, ASA) [26]. Zalecenia USPTF (2016 r.) co do stosowania małej dawki ASA w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych oraz raka jelita grubego w zależności od wieku pacjenta (w przedziałach: 50-59 lat, 60-69 lat) uwzględniają 10-letnie ryzyko CVD, prognozowane przeżycie pacjenta min. 10 lat i wykluczenie narażenia na zwiększone ryzyko krwawienia (tabela III). Na łamach publikacji w *Annals of Internal Medicine* z 2016 roku, wykazano na podstawie analizy badań skuteczność małych dawek ASA w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych (takich jak zawał serca, udar mózgu), zgodnie z następującymi danymi:

- redukcja częstości zawału serca niezakończonego zgonem oraz zdarzeń wieńcowych o 17%,
- redukcja częstości udarów niezakończonych zgonem o 14% [16].

Skuteczność ASA w prewencji wtórnej jest niepodważalna. Udowodniono bowiem, iż ASA w dawce 75 mg/24 h redukuje ryzyko zawału serca lub zgonu w przypadku pacjentów z chorobą wieńcową, ryzyko udaru mózgu lub zgonu u chorych z przejściowym atakiem niedokrwinnym (ang. *Transient Ischemic Attack*; TIA) oraz udaru mózgu u pacjentów po endarterektomii tętnic szyjnych (operacyjne usunięcie blaszki miażdżycowej) [4]. W profilaktyce wtórnej powikłań zakrzepowych w przebiegu miażdżycy u osób dorosłych często stosuje się podwójną terapię przeciwplatekową, np. kłopidogrel z ASA, które wykazują synergistyczny efekt działania [27]. Przy takiej kombinacji lekowej należy się liczyć ze zwiększonym ryzykiem krwawień w porównaniu do chorych leczonych tylko ASA [28]. Dlatego istotne jest opracowanie najmniejszych skutecznych dawek tych leków. W badaniu CURE (ang. *Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events*), w którym pod-

Tabela III. Zalecenia US Preventive Task Force (USPTF) stosowania małej dawki ASA w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych oraz raka jelita grubego w zależności od wieku pacjenta [16]

Table III. Patient's age-dependent recommendations of the US Preventive Task Force (USPTF) to apply small doses of ASA to prevent primary cardiovascular diseases and colorectal cancer [16]

| Wiek [lata] | 10-letnie ryzyko CVD | Prognozowane przeżycie | Narażenie na zwiększone ryzyko krwawienia | Zalecenie | Stopień rekomendacji |
|-------------|----------------------|------------------------|---|---|----------------------|
| 50-59 | ≥ 10% | ≥ 10 lat | nie ma | – codzienne przyjmowanie małej dawki ASA przez min. 10 lat | B |
| 60-69 | ≥ 10% | ≥ 10 lat | nie ma | – decyzja o podjęciu codziennej terapii powinna być podjęta indywidualnie; | C |
| <50 >70 | – | – | – | – dowody nie są wystarczające do oceny korzyści/ryzyka; zalecenia nie są sformułowane | I |

ASA – kwas acetylosalicylowy; CVD - (ang. *cardiovascular disease*) choroby sercowo-naczyniowe; B - USPSTF zaleca dane postępowanie; C - USPSTF zaleca wybiórcze zaoferowanie danego postępowania poszczególnym pacjentom na podstawie profesjonalnej oceny i preferencji pacjentów; I – brak aktualnie wiarygodnych dowodów by oszacować bilans korzyści i ryzyka.

dano analizie 12562 pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ang. *acute coronary syndrom*; ACS), w terapii łączonej opartej na podaniu ASA (75-325 mg/24 h) i klopidogrelu, redukcja dawki ASA także przyczyniała się do zmniejszenia ryzyka krwawień. Autorzy badania w podsumowaniu zalecają w tej grupie pacjentów stosowanie jako optymalnej dawki 75-100 mg/24 h [29]. Steinhubl i wsp. na podstawie wyników badania CHARISMA (ang. *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*), którym objęto 15603 pacjentów z ustabilizowaną chorobą o podłożu miażdżycowym i chorych z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych (bez objawów), wykazują, że u pacjentów leczonych klopidogrelem i ASA, poważne lub zagrażające życiu powikłania krwotoczne częściej występowały w grupie z większą dawką ASA (>100 mg/24 h). Według Autorów optymalna dawka to 75-81 mg, chociaż ograniczeniem badania był brak randomizacji dawki ASA [15]. W badaniu CURRENT OASIS-7 - z udziałem 25087 pacjentów – także obserwowano mniej przypadków krwawień z przewodu

pokarmowego w grupie leczonej mniejszą dawką ASA (75-100 mg/24 h) niż z większą (300-325 mg/24 h) [30].

Uwzględniając zatem wyniki powyżej przedstawionych i wielu innych badań klinicznych, a także metaanaliz, istotne klinicznie jest ustalenie najniższej skutecznej, dobowej dawki ASA, która będzie charakteryzowała się najkorzystniejszym profilem bezpieczeństwa w różnych grupach chorych, zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Współpraca z firmą Polpharma

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
UM w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-052 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Szalek E. Działanie plejotropowe kwasu acetylosalicylowego. *Farm Współ.* 2015;8:52-8.
2. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, et al. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2003 Jan;124(1):47-56.
3. Brotons C, Benamouzig R, Filipiak KJ, et al. A systematic review of aspirin in primary prevention: is it time for a new approach? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015;15:113-33.
4. Szymański FM, Filipiak KJ, Krasieński Z, et al. Jaką dawkę kwasu acetylosalicylowego należy stosować w codziennej praktyce klinicznej? Wielodyscyplinarne stanowisko ekspertów. *Choroby Serca i Naczyń* 2016;13(3):147-58.
5. Polocard. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
6. Grzešek G, Kozieński M, Navarese EP, et al. Kwas acetylosalicylowy – podstawa leczenia przeciwplatekowego. *Folia Cardiol Exc.* 2011;6(1): 49-61.
7. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiologia Pol.* 2016;74(9): 821-936.
8. Adamska-Dyniewska. *Terapia monitorowana.* Łódź: Wydawnictwo TTM; 1994.
9. Szymański FM. Kwas acetylosalicylowy w codziennej praktyce – jaką dawkę należy wybierać? *Farm Prakt.* 2016;9:40-3.
10. <https://bazalekow.mp.pl/leki/subst.html?id=472>
11. Kostka-Jeziorny K, Tykarski A. Rola kwasu acetylosalicylowego w nadciśnieniu tętniczym. *Arterial Hypertension* 2006;10(1):60-8.
12. Neumann-Podczaska A, Wieczorowska-Tobis K, Grzeszkowiak E. Interakcje lek-lek w geriatric. *Geriatrics.* 2013;7:238-42.
13. Fossum E, Dahlöf B, Kjeldsen SE i wsp. The interaction between aspirin and losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. A losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) substudy. *J Hypertens.* 2003;21(suppl. 4):S118. Abstract 6A.1.
14. Kanani K, Gatoulis SC, Voelker M. Influence of Differing Analgesic Formulations of Aspirin on Pharmacokinetic Parameters. *Pharmaceutics* 2015;7:188-98.
15. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM, et al.; CHARISMA Investigators. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med.* 2009 Mar 17;150(6):379-86.
16. Bibbins-Domingo K, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016;164(12):836-45.
17. Whitlock EP, Williams SB, Burda BU, et al. Aspirin Use in Adults: Cancer, All-Cause Mortality, and Harms. A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 132. AHRQ Publication No. 13-05193-EF-1. Rockville, MD Agency for Healthcare Research and Quality, 2015.
18. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, et al. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164:826-35.
19. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.
20. Drożdż J, Wcisło T. Kwas acetylosalicylowy – prewencja pierwotna i wtórna choroby niedokrwiennej serca. *Folia Cardiol Exc.* 2006;1(8): 425-31.
21. Czyż M, Watała C. Aspiryna – cudowne panaceum? Molekularne mechanizmy działania kwasu acetylosalicylowego w organizmie. *Postępy Hig Med Dosw.* (online);2005;59:105-15.
22. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J.* 1988;296:313-6.
23. Liu S, Lee IM, Ajani U, et al.; Physicians' Health Study. Physicians' Health Study. Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: the Physicians' Health Study. *Int J Epidemiol.* 2001;30:130-5.
24. Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 24-month data on blood pressure and tolerability. *Blood Press.* 1997;6:313-7.
25. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352:1293-304.
26. <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>
27. Palacio S, Hart RG, Pearce LA i wsp. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on mortality. Systematic review of randomized trials. *Stroke.* 2012;43:2157-62.
28. Squizzato A, Bellesini M, Takeda A, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD005158. doi: 10.1002/14651858.CD005158.pub4.
29. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation.* 2003;108(14):1682-7.
30. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al. CURRENT-OASIS 7 Steering Committee. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J.* 2008;156:1080-8.