

Rola kwasu acetylosalicylowego w nadciśnieniu tętniczym

The role of acetylsalicylic acid in arterial hypertension

Summary

We summarized recently published literature regarding the significance of role of aspirin in arterial hypertension. Acetylsalicylic acid (ASA, aspirin) has been commercially available as an analgesic and antiinflammatory agent for more than a century. In recent years the demonstrated ability of aspirin to inhibit platelet aggregation and prevent thrombotic cardiovascular events has made it the most important cardiovascular medication from both risk-benefit and cost-benefit standpoints. Although aspirin is effective in the treatment of acute myocardial infarction and in the secondary prevention of cardiovascular disease among both men and women, its use in primary prevention remains controversial, because the risk for gastrointestinal bleeding and hemorrhagic stroke may outweigh the benefit of preventing rare cardiovascular events.

Aspirin selectively decreases blood pressure as a function of timing of its administration in relation to the rest activity cycle of each individual subject. The low-dose ASA given before bedtime not only significantly reduced the mean BP (*blood pressure*) from ABPM (*Ambulatory Blood Pressure Monitoring*) but also the average of conventional BP measurements. Moreover, we mention about the resistance to aspirin, interaction between ASA and angiotensin-converting enzyme inhibitors and the role of aspirin in renography.

key words: aspirin, primary prevention, arterial hypertension, aspirin resistance, aspirin renography, interaction between aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitors

Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 1, pages 60–68.

Ustalenie mechanizmu działania kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) związane z zahamowaniem cyklooksygenazy (COX, *cyclooxygenase*) i zwiększeniem stężenia działającej wazoprotekcyjnie i przeciwzakrzepowo prostacykliny oraz z odkryciem kilka lat później przeciwstawnego tromboxanu A₂ (TXA₂, *tromboxane 2*) pochodzącego z płytek krwi, otworzyło epokę stosowania małych „kardiologicznych” dawek ASA w chorobach układu krążenia. Odkrycia te dokonane *in vitro*, między innymi przez laureata Nagrody Nobla Sir Johna Vane’a potwierdzono *in vivo*, wykazując duże korzyści kliniczne stosowania ASA w postaci redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Dla wielu badaczy stało się to bodźcem do dalszych poszukiwań innych mechanizmów działania ASA, a także nowych zastosowań tego leku. Obok dobrze poznanego mechanizmu działania przeciwplateletowego, odkrywano coraz nowsze mechanizmy działania niezależne od COX-1. Na podstawie dzisiejszej wiedzy niewątpliwie można mówić o plejotropowym działaniu ASA. Doniesienia o możliwości wykorzystania ASA w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych zwróciły uwagę na wskazania do zastosowania tego leku u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza wobec wzrastającego znaczenia w terapii hipotensyjnej inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), podejrzanych o interakcję z ASA. Przedmiotem badań jest zastosowanie ASA w diagnostyce nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. Wpływ ASA na funkcję śródbłonna, którego rola w patogenezie nadciśnienia tętniczego i jego powikłań okazuje się coraz bardziej istotna i odkryty niedawno efekt hipotensyjny ASA, to kolejne powody zainteresowania hipertensjologów tym lekiem.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii,
Angiologii i Chorób Wewnętrznych,
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 854-91-82, faks: (061) 854-90-86
e-mail: tykarski@o2.pl

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428-5851

Kwas acetylosalicylowy w prewencji pierwotnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Znaczenie ASA w prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych nie podlega dyskusji, natomiast wciąż dyskutuje się o zakresie wskazań do jego stosowania w profilaktyce pierwotnej tych chorób. Rekomendacje wielu towarzystw nie są jednolite w tej sprawie.

Mimo że istotą nadciśnienia tętniczego jest podwyższone ciśnienie wewnątrznaczyniowe, najczęstsze powikłania nadciśnienia (zawał serca, udar mózgu) są paradoksalnie bardziej związane z procesami prowadzącymi do spadku ciśnienia w obrębie danego narządu w wyniku powstawania zakrzepicy niż z krwotokami (*Birmingham paradox*). W związku z tym wydaje się logiczne, że stosowanie leków przeciwzakrzepowych, w tym ASA, będzie zapobiegać ewentualnie pojawiającym się powikłaniom nadciśnienia tętniczego.

W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) podkreśla się korzyści ze stosowania ASA w dawce 75 mg/d., która powoduje zmniejszenie ryzyka zawału serca, pod warunkiem dobrej kontroli ciśnienia tętniczego [1]. Szczególne korzyści z prewencji pierwotnej mogą odnieść osoby powyżej 50 roku życia, u których doszło do powikłań narządowych nadciśnienia, ze współistniejącą cukrzycą lub z wysokim ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego [2].

Według wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*) z 2002 roku, w pierwotnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych i udaru mózgu zaleca się niskodawkową terapię ASA u osób z wysokim ryzykiem choroby niedokrwiennej serca, zwłaszcza u tych pacjentów, u których 10-letnie ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca wynosi co najmniej 10% [3].

Natomiast nie ma wątpliwości dotyczącej stosowania ASA w prewencji pierwotnej u chorych na cukrzycę. Według Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego zaleca się stosowanie ASA w małej dawce (75–162 mg) zarówno u mężczyzn i kobiet chorych na cukrzycę typu 2 i ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Zwiększone ryzyko to wiek powyżej 40 roku życia lub obciążony wywiad rodzinny, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, dyslipidemia, albuminuria [4].

W badaniu *Physicians' Health Study* (PHS) wykazano, że szczególne korzyści z profilaktycznego włączenia ASA mogą odnieść pacjenci z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive*

protein) i być może właśnie jego stężenie stanie się kryterium do ewentualnego włączenia ASA.

W 2005 roku ukazał się przegląd Cochrane dotyczący wpływu leków przeciwzakrzepowych w profilaktyce pierwotnej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w celu redukcji niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Według tej publikacji ASA nie obniżył częstości występowania udarów mózgu i incydentów sercowo-naczyniowych w prewencji pierwotnej u osób z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z placebo. Na podstawie jednego dużego badania można stwierdzić, że ASA zażywana przez 5 lat redukuje częstość zawałów serca (NNT = 200) (NTT, *number needed to treat*, liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu), natomiast zwiększa ryzyko poważnych krwotoków (NNT = 154) oraz nie zmniejsza śmiertelności ogólnej i występowania incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem. Podsumowując, według przeglądu Cochrane, ASA nie jest rekomendowanym lekiem u osób z nadciśnieniem tętniczym w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych, jeżeli nie weźmie się pod uwagę porównania korzyści i powikłań wynikających z jego stosowania. Natomiast autorzy podkreślają fakt, że nie ma żadnych wątpliwości dotyczących stosowania ASA w prewencji wtórnej, ponieważ korzyści są wielokrotnie większe [5].

Wnioski te nie są jednak zgodne z wynikami badania *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) dotyczącego pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w którym ASA w dawce 75 mg/d., spowodował zmniejszenie poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o 15% ($p = 0,03$), jednak korzystne działanie zmalało do 9% po uwzględnieniu niemych zawałów serca. Częstość zawałów serca zmniejszyła się łącznie o 36% (przedział ufności [CI, *confidence interval*] –15 do –51%, $p = 0,002$), dając możliwość prewencji 1,5 zawału serca na 1000 chorych leczonych przez rok (2,5 u chorych na cukrzycę). Udary mózgu nie występowały jednak rzadziej. Śmiertelność całkowita i z przyczyn sercowo-naczyniowych nie zmniejszyły się istotnie (–5% i –7%, bez istotności statystycznej). Z kolei śmiertelne krwotoki były równie częste w obydwu grupach, natomiast krwawienia częstsze w grupie otrzymującej ASA (RR [*relative risk*, ryzyko względne] 1,8; $p < 0,001$), to samo dotyczyło drobniejszych krwawień [6].

W marcu 2005 roku na łamach *New England Journal of Medicine* ukazała się interesująca publikacja dotycząca zastosowania małej dawki ASA w prewencji pierwotnej u kobiet [7]. Kwas acetylosalicylowy jest bezsprzecznie skuteczny w ostrym zawałe serca oraz w prewencji wtórnej incydentów sercowo-na-

czyniowych zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Do tychczas przeprowadzono 5 randomizowanych badań oceniających ASA w ramach prewencji pierwotnej. Uczestniczyło w nich ponad 55 000 pacjentów. Stosowanie ASA w porównaniu z placebo wiązało się z 32-procentową redukcją ryzyka zawału serca. Wyniki analizy nie pozwoliły jednak na wyciągnięcie wniosków dotyczących ryzyka udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Poza tym, w trzech z badań uczestniczyli wyłącznie mężczyźni, a łącznie spośród 2402 incydentów naczyniowych u kobiet wystąpiło jedynie 180. Zatem aktualne wytyczne AHA, dotyczące stosowania ASA w prewencji pierwotnej u kobiet opierają się na ograniczonych danych. Badania z ASA w grupie kobiet były również ważne z innych powodów niż wyżej wymienione. Wcześniejsze doniesienia sugerowały różnice w metabolizmie ASA między płciami i dodatkowo niepewny wpływ hormonalnej terapii zastępczej na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Ridker i wsp. przedstawili wyniki badania poświęconego stosowaniu 100 mg ASA co drugi dzień, w profilaktyce pierwotnej u prawie 40 000 kobiet w wieku 45 lat i starszych. W 10-letniej obserwacji oceniono ryzyko wystąpienia niezakończono zgonem zawału serca, udaru mózgu oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tym czasie zanotowano 477 istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie otrzymującej ASA i 522 zdarzeń w grupie otrzymującej placebo (nieistotna statystycznie redukcja ryzyka nastąpiła w grupie, gdzie podawano ASA). W całej badanej grupie ASA nie zmniejszył ryzyka zawału serca, okazało się jednak, że skutecznie zmniejszył ryzyko udaru mózgu (o 17%). Ponadto odnotowano zmniejszenie ryzyka istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR = 0,74), udaru niedokrwinnego (RR = 0,70) i zawału serca (RR = 0,66) u kobiet 65-letnich i starszych. Kobiety powyżej 65 roku życia stanowiły wprawdzie tylko 10% badanej populacji, ale wystąpiła u nich około 33-procentowa redukcja incydentów sercowo-naczyniowych. Krwawienia z przewodu pokarmowego występowały znacznie częściej w grupie otrzymującej ASA niż placebo ($p < 0,001$). W badaniu wykazano, że tylko w podgrupie pacjentek powyżej 65 roku życia ASA zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i zawałów serca, przewyższając ewentualne powikłania wynikające z jego zastosowania. W komentarzu do pracy autorzy podkreślają, że kobiety powinny zawsze konsultować z lekarzem prowadzącym decyzję o rozpoczęciu przyjmowania ASA w pierwotnej prewencji, aby upewnić się czy ryzyko związane z jego stosowaniem nie przewyższa spodziewanych korzyści [7].

Dokonana przez Sanmuganathana i wsp. najnowsza analiza daje podstawy do poszukiwania pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z przyjmowania ASA. W metaanalizie randomizowanych badań wykazano, że w pierwotnej prewencji choroby wieńcowej ASA zmniejszał częstość wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych o 15%, a zawału serca o 30%. Liczba zgonów łącznie zmniejszyła się w sposób nieznamienisty, bo o 6%. Liczba powikłań krwotocznych wzrosła o 69%. Według autorów jest mało prawdopodobne, aby szkodliwe działanie ASA przeważało nad jego działaniami korzystnymi w przypadku, gdy ryzyko wystąpienia incydentów sercowych rocznie wynosi 0,6%. Przy ryzyku wieńcowym 1,0% rocznie, aby zapobiec zawałowi serca należy leczyć 67 osób, natomiast by uzyskać efekt w postaci zapobiegnięcia jednemu zawałowi serca skorygowany na ryzyko powikłań krwotocznych, należałoby leczyć 182 osoby. Stwierdzono, że pierwotna prewencja za pomocą ASA jest na pewno bezpieczna i opłacalna tam, gdzie ryzyko wieńcowe można oceniać na co najmniej 1,5% rocznie. Przy tym poziomie zagrożenia, aby zapobiec zawałowi należy leczyć 44 osoby, a 77 — aby uzyskać efekt w postaci prewencji jednego zawału bez zagrożenia powikłaniami krwotocznymi [8].

Podsumowując, zgodnie z posiadanymi obecnie danymi profilaktyczne podawanie ASA powinno być ograniczone do osób z podwyższonym ryzykiem występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Dobrymi kandydatami do leczenia za pomocą ASA są osoby z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej i małym ryzykiem krwawienia. U chorych z grupy niskiego ryzyka powikłania krwotoczne mogą przeważać nad korzystnym działaniem ASA. Najnowsza metaanaliza sugeruje, że stosowanie ASA w pierwotnej prewencji jest bezpieczne i opłacalne tam, gdzie ryzyko sercowo-naczyniowe przekracza 1,5% rocznie. U osób z ryzykiem szacowanym na 1% rocznie jest bezpieczne, ale o nieustalonej wartości. Stosowanie ASA nie powinno być zalecane osobom z ryzykiem sercowo-naczyniowym obliczonym na 0,5% rocznie lub mniej [5]. Jednak ryzyko sercowo-naczyniowe jest na ogół podwyższone u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Porównując podane wyżej wartości ryzyka sercowo-naczyniowego, stanowiące wskazanie do zastosowania ASA w prewencji pierwotnej, z tabelami oceny tego ryzyka u osób z nadciśnieniem tętniczym według wytycznych ESH z 2003 roku [1], stosowanie ASA jest niewskazane tylko u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym bez dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ 10-letnie ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych jest u nich mniejsze niż 15%. U pozostałych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym,

a więc tych z nadciśnieniem co najmniej umiarkowanym, ale także z nadciśnieniem łagodnym i towarzyszącymi dodatkowymi czynnikami ryzyka, stosowanie ASA wydaje się uzasadnione. Niewątpliwie wskazane jest duże badanie z zastosowaniem ASA u takich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w celu weryfikacji tych wskazań zgodnie z zasadami *evidence-based medicine*.

Kwas acetylosalicylowy a funkcja śródbłonna w nadciśnieniu tętniczym

Śródbłonek pełni istotną rolę w utrzymaniu homeostazy funkcjonowania naczyń poprzez uwalnianie różnorodnych substancji układu parakrynnego i autokrynnego. Prawidłowo funkcjonujący śródbłonek umożliwi rozkurcz naczyń, natomiast hamuje stan zapalny, agregację i adhezję płytek oraz proliferację komórek gładkich naczyń. Działając w ten sposób sprzyja efektom antymiażdżycowym. Główną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu śródbłonna pełnią tlenek azotu (NO, *nitric oxide*) oraz prostoglandyny, w tym prostacyklina. Szkodliwe czynniki środowiska, cukrzyca, hipercholesterolemia, a szczególnie nadciśnienie tętnicze zaburzają prawidłowe funkcjonowanie śródbłonna polegające na zachowaniu równowagi wydzielania między czynnikami wazokonstrykcyjnymi, proliferacyjnymi i prozakrzepowymi, a czynnikami działającymi odwrotnie. Mechanizm uszkodzenia śródbłonna pod wpływem podwyższonego ciśnienia tętniczego polega zapewne na współdziałaniu czynników mechanicznych (siły ścierne — *shear stress*), biochemicznych (stres oksydacyjny) i hormonalnych (angiotensyna). Konsekwencją jest dysfunkcja śródbłonna u osób z nadciśnieniem tętniczym polegająca na spadku uwalniania NO i prostacykliny, natomiast wzrastają stężenia substancji naczynioskurczowych głównie endoteliny i angiotensyny. Spadek uwalniania NO upośledza rozkurcz naczyń, powodując wzrost ciśnienia tętniczego oraz dalsze pogarszanie funkcji śródbłonna. Która z tych patologii — nadciśnienie tętnicze czy dysfunkcja śródbłonna — pozostaje kwestią nierozstrzygniętą?

Mechanizm działania ASA predystynuje go do korzystnego działania na śródbłonek, co w świetle opisanej zależności pomiędzy nadciśnieniem tętniczym a dysfunkcją śródbłonna, może mieć szczególnie istotne znaczenie u osób z nadciśnieniem tętniczym. Kwas acetylosalicylowy w małych dawkach posiada właściwość preferencyjnego hamowania COX. Cyklooksygenaza produkuje prostoglandyny, które pomagają utrzymać wiele fizjologicznych funkcji śród-

blonka włącznie z napięciem naczyniowym. Kwas acetylosalicylowy chroni śródbłonek przed szkodliwym działaniem nadtlenu wodoru *in vitro* [9]. W izolowanych komórkach śródbłonna mikromolarne stężenia ASA (30–300 μmol) indukują syntezę ferrytyny i hartują śródbłonek przed uszkodzeniem wywołanym stresem oksydacyjnym [10]. Kwas acetylosalicylowy hamuje również utlenianie (peroksydację) lipoprotein małej gęstości *in vivo* [11]. Wpływa on także na syntezę tlenku azotu (NOS, *nitric oxide synthetase*), hamuje angiogenezę oraz chroni przed rozwojem chorób nowotworowych [12]. Śródbłonne mechanizmy działania ASA przyczyniają się do ochrony przed niekorzystnymi skutkami działania angiotensyny II na ścianę naczyń w modelach zwierzęcych. Pojawiają się prace potwierdzające korzystne działanie ASA na śródbłonek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W jednym z badań, wykazano korzystny wpływ ASA na funkcje śródbłonna oraz na wartości ciśnienia tętniczego u 21 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem. Zwrócono uwagę, że zmiany te były znamienne statystycznie, gdy ASA podawano razem ze statynami. Najprawdopodobniej końcowy efekt wynikał z synergistycznego działania plejotropowego statyn i ASA [13]. W badaniach klinicznych nad statynami i inhibitorami ACE wykazano korzystny wpływ tych dwóch grup leków na śródbłonek, czym tłumaczy się, na przykład, korzyści pozahipotensyjne tej ostatniej grupy leków [14]. Podkreśla się, że korzyści ze stosowania ASA u osób z nadciśnieniem tętniczym są większe, gdy ciśnienie tętnicze jest dobrze kontrolowane i wynikają z działania przeciwplatekowego, przeciwzapalnego i właściwości antyoksydacyjnych.

Oporność na kwas acetylosalicylowy

Zjawisko oporności na ASA odkryto stosunkowo niedawno. Obecnie jest przedmiotem wielkiego zainteresowania i intensywnych badań. Jej rozpowszechnienie według różnych badań szacuje się na 5–40% w populacji ogólnej. Mniejsza skuteczność działania przeciwplatekowego ASA powoduje gorszą ochronę przed powikłaniami zakrzepowymi oraz wzrost częstości występowania ostrych zespołów wieńcowych i udarów mózgu, mimo jego stosowania. Odpowiedź płytek krwi na terapię ASA jest cechą osobniczą. Taka sama dawka leku u niektórych pacjentów będzie wywoływać pożądany efekt, a u innych będzie charakteryzować się niskim indeksem terapeutycznym i nie będzie w pełni wykazywać działania przeciwplatekowego. Rozróżnia się kliniczną i laboratoryjną oporność na ASA. Występo-

wanie incydentów sercowo-naczyniowych, mimo regularnego przyjmowania ASA nazywa się opornością kliniczną. Natomiast brak zahamowania czynności płytek *ex vivo* i/lub hamowania generacji TXA2 — oznacza biochemiczną oporność na ASA [15]. Wśród przyczyn oporności na ASA wymienia się trzy główne grupy czynników:

- czynniki farmakologiczne: interakcje lekowe (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne [NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drug*] — ibuprofen), zaburzenia wchłaniania, brak współpracy z pacjentem;
- czynniki genetyczne: polimorfizm genu COX-1, genu receptora GP IIb/IIIa, genu receptora kolagenu oraz genu dla receptora dla czynnika von Willebranda;
- czynniki komórkowe: niedostateczna supresja COX-1, hiperekspresja COX-2, stres oksydacyjny, stymulacja noradrenaliną, stany nadmiernej aktywacji płytek (nikotyna, hiperlipidemia, hiper-glikemia) oraz pozapłytkowe powstawanie TXA2.

Oporność na ASA ocenia się głównie za pomocą metody referencyjnej — agregometrii oraz szybkiego analizatora PFA-100. Istnieją już przyłózkowe szybkie testy wykrywające oporność na ASA za pomocą metody agregometrii. Zaletami tych testów są niewielka objętość próbki oraz brak konieczności przygotowania pacjenta do badania.

Gum i wsp. wykazali różne stopnie oporności na ASA. Całkowitą oporność na ASA oceniono na 5,5–9,5%, ale u 23,8% pacjentów wykazano niepełną odpowiedź na terapię. Za czynniki sprzyjające temu zjawisku autorzy uznali płeć żeńską ($p = 0,001$) i niepalenie tytoniu ($p = 0,004$) oraz podeszły wiek. Nie obserwowano natomiast zależności od rasy, obecności cukrzycy, liczby płytek, chorób wątroby czy nerek [16]. Natomiast nowsze doniesienia wskazują, że zaburzenia metaboliczne obserwowane w cukrzycy, w szczególności źle kontrolowanej, a więc hiper-glikemia i dyslipidemia, znacznie upośledzają wrażliwość na ASA [17]. W 2004 roku ukazała się praca Pulcinelliego i wsp. dotycząca dynamiki ujawniania się oporności na ASA. Skuteczność ASA po dwóch latach była istotnie mniejsza w testach agregacji indukowanej adenylozynodifosforanem (ADP) i kolagenem niż w drugim miesiącu terapii. Spadek efektu działania ASA występował po 6–12 miesiącach od włączenia leczenia. Zjawiska takiego nie obserwowano w grupie pacjentów, którzy otrzymywali tiklopidynę (8,7% pacjentów), mimo że oporność na tienopirydynę również opisuje się w piśmiennictwie [18].

Zjawisko oporności na ASA nakazuje rozważyć, zwłaszcza w prewencji wtórnej, możliwość zwiększenia

jego dawki z 75 mg do 150 mg, co nadal mieści się w zakresie dawek profilaktycznych, rekomendowanych przez większość wytycznych towarzystw naukowych. W badaniach zaprezentowanych na ostatnim Zjeździe *American College of Cardiology* ogólna oporność na ASA przy dawce poniżej 100 mg wynosiła 30,2%, natomiast przy dawce 150 mg zmniejszyła się do 16,7% [19, 20].

Brakuje doniesień dotyczących zjawiska oporności na ASA u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Wydaje się, że byłoby celowe ustalanie ewentualnej oporności na ASA w przypadku jego stosowania prewencyjnego u osób z nadciśnieniem tętniczym ze względu na przewidywany długi okres takiej terapii w przypadku prewencji pierwotnej i ewentualne niekorzystne interakcje w razie stosowania inhibitorów ACE.

Interakcje lekowe: kwas acetylosalicylowy a leki blokujące układ renina-angiotensyna

Potencjalna interakcja ASA i inhibitorów ACE wynika z ich podstawowych mechanizmów działania. Kwas acetylosalicylowy hamuje aktywację płytek krwi. Płytki produkują prostaglandyny PGE2 i PGI2 i płytkowy aktywator TXA2. Kwas acetylosalicylowy nieodwracalnie hamuje COX-1, równocześnie zmniejszając produkcję PGE2, PGI2 oraz TXA2. Kwas acetylosalicylowy hamuje także PGE2, PGI2 produkowane przez śródbłonek naczyniowy. Drugim mechanizmem działania hipotensyjnego inhibitorów ACE, obok zmniejszania stężenia wazokonstrykcyjnej angiotensyny II poprzez hamowanie konwersji jej prekursora angiotensyny I, jest hamowanie rozkładu bradykininy, potencjalnego wazodylatatora, który stymuluje syntezę prostaglandyn. Sugeruje się, że ten mechanizm może wywierać większe działanie hipotensyjne niż blokowanie układu renina-angiotensyna (RA, *renin-angiotensin*). Natomiast NSAID hamują produkcję prostaglandyn o naczyniorozkurczowym działaniu i w ten sposób ASA może ograniczać skuteczność hipotensyjną inhibitorów ACE [21].

Również wyniki niektórych badań sugerowały, że ASA i inne inhibitory COX mogą zmniejszać skuteczność inhibitorów ACE, ale także β -adrenolityków i diuretyków w leczeniu hipotensyjnym, oraz mogą osłabiać działanie inhibitorów ACE u chorych z zastoinową niewydolnością serca, poprzez znoszenie ich naczyniorozszerzającego działania i pogorszenie czynności nerek. W metaanalizie, która objęła ponad 20 tysięcy pacjentów w większości z niewydolnością serca lub chorobą wieńcową, dodanie ASA do inhibitorów ACE, nieznacznie zmniejszyło ko-

rzyści wynikające z zastosowania samych inhibitorów ACE [22]. Zanchetti i wsp. przeanalizowali wpływ ASA na ciśnienie tętnicze i czynność nerek u 18 790 uczestników badania *Hypertension Optimal Treatment (HOT)* leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego [23]. Oprócz leków hipotensyjnych, osoby biorące udział w próbie otrzymywały ASA 75 mg/d. lub placebo przez okres średnio 3,8 roku. Wyniki nie potwierdziły wcześniejszych zastrzeżeń. Ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe u osób z obu grup leczonych tymi samymi lekami hipotensyjnymi, w identycznych dawkach, nie różniło się istotnie. Tym samym, ASA nie miał wpływu na skuteczność terapii nadciśnienia. Ponadto, nie stwierdzono różnic między grupą otrzymującą i nieotrzymującą ASA w zakresie zmian stężenia kreatyniny w surowicy, klirensu kreatyniny oraz liczby pacjentów, u których wystąpiła niewydolność nerek. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE nie osłabiało korzystnego działania ASA na układ sercowo-naczyniowy. Podkreśla się konieczność badań nad wpływem ASA w większych dawkach na skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego [23].

Kombinację leków z grupy inhibitorów ACE i ASA szczególnie często stosuje się u pacjentów z chorobą wieńcową, po zawale serca, zwłaszcza gdy towarzyszy temu niewydolność mięśnia sercowego. Inhibitory ACE są powszechnie stosowanymi lekami hipotensyjnymi. Wiele korzystnych efektów wynikających z terapii tymi lekami potwierdzają liczne badania, między innymi *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)*, *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS)*, a stosunkowo niedawno *European Trial of Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease (EUROPA)*. Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, dysfunkcją lewej komory, przebyłym zawałem, nefropatią cukrzycową stanowią te grupy chorych, u których inhibitory ACE powinny być lekami pierwszego rzutu. Choć wyżej wymienione badania nie dotyczyły wyłącznie populacji osób z nadciśnieniem tętniczym, to jednak pacjenci z nadciśnieniem tętniczym stanowili istotny odsetek w badanych populacjach.

Badania te nie potwierdziły jednak negatywnego wpływu ASA na działanie inhibitorów ACE.

Natomiast niewątpliwie ASA w dużej dawce może mieć wpływ na wartości ciśnienia tętniczego. Yamamari i wsp. zauważyli, że podanie ASA w dawce 1000 mg u osób z nadciśnieniem tętniczym leczonych inhibitorami ACE powodowało spadek stężenia cGMP i mniejszy stopień dylatacji [24]. Duże badanie *Warfarin/Aspirin Study of Heart Failure (WASH)* miało rozstrzygnąć czy małe dawki ASA wpływają niekorzystnie w niewydolności serca w połączeniu z inhibitorami ACE. W badaniu zaobserwowano tenden-

cję do wzrostu ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu ASA, natomiast nie stwierdzono zmian dotyczących retencji sodu, a więc pogorszenia funkcji nerek czy przyrostu masy ciała [25]. Badanie WASH nie rozwiało wątpliwości dotyczących łączenia ASA z inhibitorami ACE, ponieważ dawka ASA wynosiła 300 mg, a więc przewyższała dawkę stosowaną w prewencji chorób sercowo-naczyniowych. W reanalizie danych ponad 18 tysięcy pacjentów (badanie *Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI-3)*), którzy otrzymali lisinopril lub placebo w pierwszych 24 godzinach od wystąpienia zawału serca, nie było istotnych różnic w wartości ciśnienia tętniczego ani w wystąpieniu działań niepożądanych, między grupami pacjentów, którzy dodatkowo otrzymywali ASA lub placebo [26]. Wyniki te potwierdzają zatem wnioski z badania HOT.

Wątpliwości dotyczące skojarzonego stosowania ASA i inhibitorów ACE zwróciły uwagę na pacjentów stosujących sartany w połączeniu z ASA. W badaniu *Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE)* wykazano korzyści jednoczesnego stosowania losartanu (antagonista receptora angiotensyny II) i ASA u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory. W całym badaniu LIFE brało udział ponad 9000 pacjentów, których podzielono do dwóch grup: losartanu *vs.* atenololu. Natomiast w podgrupie pacjentów z losartanem i ASA było 1004 chorych (22%), a w grupie atenololu z ASA 966 (21%). W analizie *post-hoc* wykazano większą skuteczność połączenia losartanu z ASA niż atenololu z ASA oraz większą skuteczność działania leków hipotensyjnych z ASA niż bez ASA. Dodatkowo potwierdzono brak negatywnego wpływu ASA na kardioprotekcyjne działanie sartanów. Niestety w związku z analizą *post-hoc* podgrupa ASA miała swoje ograniczenia, na przykład nie porównywano wpływu obu leków z większą dawką ASA, jak również nie analizowano osobno pacjentów z cukrzycą typu 2 [27].

Podsumowując, wydaje się, że mimo zastrzeżeń związanych z możliwością niezgodności mechanizmów działania omawianych leków, ASA w dawkach prewencyjnych nie ma istotnego wpływu na skuteczność hipotensyjną inhibitorów ACE niezależnie od obecności powikłań kardiologicznych. Kwas acetylosalicylowy może natomiast korzystnie wpływać na działanie hipotensyjne sartanów.

Kwas acetylosalicylowy — nowy lek hipotensyjny?

Znane są liczne działania plejotropowe ASA. Od czasu syntezy ASA w 1897 roku, liczba chorób w których można ją stosować, stale się zwiększa. Ostat-

nio ukazują się doniesienia, że niezależnie od korzyści związanych ze zmniejszeniem ryzyka wieńcowego, zastosowanie ASA u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może wiązać się z dodatkowym efektem hipotensyjnym. W pracy Hermidy i wsp. [28] 300 pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym pierwszego stopnia podzielono na trzy grupy ze względu na wdrożone postępowanie farmakologiczne:

- modyfikacja stylu życia;
- modyfikacja stylu życia wraz z poranną dawką ASA;
- modyfikacja stylu życia wraz z wieczorną dawką ASA.

W celu oceny zastosowano 48-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Kwas acetylosalicylowy w dawce 100 mg podawany wieczorem przez 3 miesiące spowodował obniżenie ciśnienia tętniczego średnio o 7/5 mm Hg. Takiego efektu nie obserwowano w grupie, w której ASA podawano rano, gdzie ciśnienie wzrosło o 2,6/1,6 mm Hg ($p < 0,002$). Wynik tej obserwacji był nieoczekiwany, ponieważ ASA należy do grupy NSAID, które hamując COX-1, jak i COX-2, mają dobrze udokumentowany efekt wzrostu ciśnienia tętniczego [29]. Korzystny efekt ASA może wiązać się ze zmniejszaniem występującego w nocy wzrostu aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) [30]. W nocy obserwuje się spadek ciśnienia tętniczego, a tym samym zmniejsza się ciśnienie perfuzji przez nerki, co aktywuje układ RAA, średnio prawie o 200%. Prawdopodobnie ASA podany wieczorem znosi lub zmniejsza ten wzrost aktywności układu RAA i także zapobiega niskiej produkcji NO w godzinach nocnych [31]. Innym wytłumaczeniem skuteczności wieczornej dawki ASA jest powiązanie nadciśnienia tętniczego ze stanem zapalnym. Kwas acetylosalicylowy może wywierać wpływ hipotensyjny dzięki właściwościom przeciwzapalnym. Wysłano również hipotezę, że ASA może wpływać na spadek ciśnienia tętniczego poprzez ośrodkowy układ nerwowy (np. podwzgórze) [32].

We wcześniejszym badaniu Hermida i wsp. [33] otrzymali podobne wyniki u mniejszej liczby pacjentów z łagodnym nieleczonym nadciśnieniem tętniczym. Uzyskano niewielki, ale istotny statystycznie, spadek ciśnienia tętniczego przy wieczornej dawce 100 mg ASA. Efektu takiego nie obserwowano przy porannej dawce ASA. Większa dawka ASA (500 mg) wywoływała efekt presyjny, nawet przy zażyciu wieczorem. Inne badanie przeprowadzone z ASA (100 mg) w grupie 341 pacjentek w ciąży, charakteryzujących się wysokim ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego przyniosło podobne obserwacje.

Było to badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z przydziałem do jednej z 6 możliwych grup terapeutycznych (ze względu na postępowanie lecznicze). W tym trwającym 12–16 tygodni badaniu porównywano ASA i placebo podając je o trzech różnych porach doby: rano, 8 godzin po przebudzeniu i wieczorem. Przy porannej dawce ASA nie obserwowano żadnych zmian ciśnienia tętniczego. Istotny efekt hipotensyjny obserwowano przy ASA podawanym po 8 godzinach po obudzeniu, jednak największa redukcja ciśnienia występowała po wieczornej dawce ASA (9,7/6,5 mm Hg w 24-godzinnym ABPM) [34].

Chociaż powyższe wyniki badań wydają się interesujące, to istnieje wiele nierozstrzygniętych zagadnień: na przykład dlaczego ASA, którego okres biologicznej aktywności wynosi zaledwie 15–20 min, ma działać hipotensyjnie przez całą dobę. Co prawda ASA z ochronną otoczką posiada okres półtrwania wydłużony do 3–4 godzin [35]. Ponadto, niezależnie od właściwości farmakokinetycznych podstawowy mechanizm działania ASA polega na wybiórczym i nieodwracalnym blokowaniu COX-1, ponieważ płytki pozbawione jądra komórkowego nie mogą syntetyzować nowego enzymu. Trombocyty krążą przez kilka dni (do końca swojego istnienia) z upośledzoną zdolnością do produkcji TXA₂.

Efekt hipotensyny ASA wymaga potwierdzenia w dużych randomizowanych badaniach klinicznych. Takie potwierdzenie zakwalifikowałoby ASA do grupy chronoterapeutyków, czyli leków o odmiennych efektach działania w zależności od pory podania, w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Podsumowując, wyniki badań wskazują, że ASA podawany w małej dawce, rano, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym działa korzystnie poprzez efekt przeciwzakrzepowy i poprawiający funkcję śródbłonna, natomiast zastosowany wieczorem posiada dodatkowy wpływ hipotensyjny. Dowody potwierdzające, że ASA obniża ciśnienie tętnicze nie są na razie tak mocne, by rekomendować go jako lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia.

Kwas acetylosalicylowy w diagnostyce nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

Synteza prostaglandyny E₂ wzrasta w odpowiedzi na spadek przepływu nerkowego, który z kolei stymuluje uwalnianie reniny. Teoretycznie redukcja syntezy prostaglandyn pod wpływem ASA powinna zmniejszać sekrecję reniny i obniżać ciśnienie tętnicze. Pierwsze doniesienie dotyczące wykorzystania tego zjawiska w diagnostyce nadciśnienia naczynio-

wo-nerkowego sugerowało, że dożylnie podanie ASA pozwala na podstawie zmian ciśnienia tętniczego, aktywności reninowej osocza i stężenia prostaglandyn różnicować nadciśnienie naczyniowo-nerkowe od nadciśnienia pierwotnego [36, 37]. W badaniu Głuszka i wsp. przeprowadzonym z udziałem większej grupy pacjentów ($n = 61$), przy kryterium odcinającym spadek ciśnienia o 10/5 mm Hg, skuteczność testu z ASA dla rozpoznania nadciśnienia naczyniowo-nerkowego przewyższała 80% [37].

W 2000 roku ukazała się praca dotycząca renografii przy użyciu ASA w porównaniu ze standardową renoscyntyografią izotopową z kaptopilem [38]. Renografia z kaptopilem stanowi jedno z podstawowych nieinwazyjnych badań w diagnostyce nadciśnienia tętniczego pochodzenia naczyniowo-nerkowego, lecz charakteryzuje się 75-procentową czułością i występowaniem fałszywie dodatnich wyników spowodowanych nagłym spadkiem ciśnienia tętniczego. W badaniu zaproponowano ewentualne określenie przydatności renografii z ASA w diagnostyce średniego stopnia jednostronnego zwężenia tętnicy nerkowej. Wykonano renografię z ASA u 12 pacjentów z klinicznym podejrzeniem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego i jej wyniki porównano z wynikami renografii z kaptopilem, stosując ^{99m}Tc -DTPA. Test uważano za dodatni, jeżeli występowały różnice pomiędzy krzywymi renograficznymi. W 4 przypadkach wyniki renografii z użyciem ASA i kaptoprilu były rozbieżne. U pacjentów wykonano angiografię tętnic nerkowych (metoda referencyjna). U dwóch pacjentów tętnice nerkowe były prawidłowe i tu renografia z kaptopilem okazała się fałszywie dodatnia. W trzecim przypadku angiografia wykazała zwężenie obu tętnic nerkowych, renografia z kaptopilem sugerowała stenozę tylko po jednej stronie, a wynik renografii z ASA był prawdziwie dodatni. U czwartego pacjenta wykryto stenozę jednej tętnicy nerkowej przy wcześniejszej sugestii zwężenia po przeciwnej stronie w renografii z kaptopilem. Na podstawie badania autorzy wysunęli wniosek, że renografia z ASA jest bardziej skuteczna niż renografia z kaptopilem u pacjentów z podejrzeniem zarówno jednostronnego, jak i obustronnego zwężenia tętnic nerkowych. W innym badaniu autorzy pracy przeprowadzili renografię z ASA (20 mg) i z kaptopilem (25 mg) u 75 pacjentów z podejrzeniem klinicznym nadciśnienia naczyniowo-nerkowego [39]. Swoistość renografii z kaptopilem wyniosła 75%, a renografii z ASA 83%. W analizie statystycznej wykazano, że zastosowanie renografii z ASA jest przydatne w diagnostyce nadciśnienia tętniczego, jednak nie jest bardziej skuteczne niż renografia z kaptopilem.

Powyższe badania przeprowadzono na małych grupach pacjentów, dlatego zastosowanie renografii z ASA nie jest powszechne, choć wyniki są obiecujące.

Streszczenie

W niniejszym artykule autorzy prezentują ostatnie doniesienia i publikacje literatury anglojęzycznej dotyczącej roli kwasu acetylosalicylowego (ASA) w nadciśnieniu tętniczym. Kwas acetylosalicylowy od ponad wieku jest powszechnie stosowanym lekiem przeciwbólowym i przeciwzapalnym. W ostatnich latach donoszono o innych właściwościach ASA, głównie dotyczących mechanizmu działania przeciwplatekcyjnego. Doniesienia o możliwości wykorzystania ASA w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych zwróciły uwagę na wskazania do zastosowania tego leku u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Znaczenie ASA w prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych nie podlega dyskusji, natomiast wciąż nie ma określonego zakresu wskazań do jego stosowania w profilaktyce pierwotnej. W ostatnich pracach zwrócono również uwagę na działanie hipotensyjne ASA. Wyniki badań wskazują, że ASA podawany w małej dawce, rano, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym działa korzystnie poprzez efekt przeciwzakrzepowy i poprawiający funkcję śródbłonna, natomiast zastosowany wieczorem posiada dodatkowy wpływ hipotensyjny.

Ponadto w prezentowanym artykule poruszany jest temat oporności na ASA, potencjalnej interakcji pomiędzy ASA a inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) oraz roli ASA w diagnostyce nadciśnienia naczyniowo-nerkowego.

słowa kluczowe: kwas acetylosalicylowy, prewencja pierwotna, nadciśnienie tętnicze, oporność na kwas acetylosalicylowy, renografia z kwasem acetylosalicylowym, interakcja z inhibitorami konwertazy angiotensyny

Nadciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 1, strony 60–68.

Piśmiennictwo

1. Kjeldsen S.E., Erdine S., Farsang C. i wsp. Biuletyn naukowego Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Uaktualnienie zasad leczenia nadciśnienia tętniczego. *J. Hypertens.* 2002; 20: 153–155.
2. Lip G.Y.H., Edmunds E., Beevers D.G. Should patients with hypertension receive antithrombotic therapy? *J. Int. Med.* 2001; 249: 205–214.
3. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. i wsp. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2002; 106: 388–391.
4. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes [position statement]. *Diabetes Care* 2004; 27: 72–73.
5. Felmeden D.C., Lip G.Y. Antithrombotic therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19: 185–196.

6. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
7. Ridker P.M., Cook N.R. I-Min Lee i wsp. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1293–1304.
8. Sanmuganathan P.S., Ghahramani P., Jackson P.R. i wsp. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. *Heart* 2001; 85: 265–271.
9. Podhaisky H.P., Abate A., Polte T. i wsp. Aspirin protects endothelial cells from oxidative stress: possible synergism with vitamin E. *FEBS Lett* 1997; 417: 349–351.
10. Oberle S., Polte T., Abate A. i wsp. Aspirin increases ferritin synthesis in endothelial cells: a novel antioxidant pathway. *Circ. Res.* 1998; 82: 1016–1020.
11. Steer K.A., Wallace T.M., Bolton C.H. i wsp. Aspirin protects low density lipoprotein from oxidative modification. *Heart* 1997; 77: 333–337.
12. Shiff S.J., Shivaprasad P., Santini D.L. Cyclooxygenase inhibitors: drugs for cancer prevention. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2003; 3: 352–361.
13. Magen E., Viskoper J.R., Mishal J. i wsp. Effects of low dose aspirin on blood pressure and endothelial function in hypertensive hypercholesterolemic subjects. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19: 667–673.
14. Nadar S., Blann A.D., Lip G.Y. Antihypertensive therapy and endothelial function. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10: 3607–3614.
15. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance. *BMJ* 2004; 328: 477–479.
16. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Poggio E.D. i wsp. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 230–235.
17. Watala C., Golanski J., Pluta J. i wsp. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin) — its relation to metabolic control. *Thromb. Res.* 2004; 113: 101–113.
18. Pulcinelli F.M., Pignatelli P., Celestini A. i wsp. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in longterm treated patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 979–984.
19. Kerr M. Aspirin resistance found in more than one quarter of cardiac patients on aspirin therapy. ACC 2005 Annual Scientific Sessions. 2005; 1043–1126; abstract 868.7: 1043–1126.
20. Mason P. J., Jacobs A.K., Freedman J.E. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *JACC* 2005; 46: 986–993.
21. Horning B., Kohler C., Drexler H. Role of bradikinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115–1118.
22. Teo K.K., Yusuf S., Pfeffer M. i wsp. Effects of long-term ACE-inhibitor therapy in the presence or absence of aspirin: systematic overview of individual data from 22,060 randomized high risk patients. *Lancet* 2002; 360: 1037–1043.
23. Zanchetti A., Hansson L., Dahlöf B. i wsp. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J. Hypertension* 2002; 20: 2301–2307.
24. Yamanari H., Nakamura K., Kakishita M. i wsp. Effects of cyclo-oxygenase inhibition on endothelial function in hypertensive patients treated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Clin. Cardiol.* 2004; 27: 523–527.
25. Cleland J.G.F., Findlay I., Jafri S. i wsp. The Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure (WASH): A randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am. Heart J.* 2004; 148: 157–164.
26. Latini R., Santoro E., Masson S. i wsp. Aspirin does not interact with ACE inhibitors when both are given early after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 Trial. *Heart Dis.* 2000; 2: 185–190.
27. Fossum E., Dahlöf B., Kjeldsen S.E. 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 (supl. 4): S118. Abstract 6A.1.
28. Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. i wsp. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 975–983.
29. Solomon D.H., Schneeweiss S., Levin R. i wsp. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 140–145.
30. Gordon R.D., Wolfe L.K., Island D.P. i wsp. A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. *J. Clin. Invest.* 1966; 45: 1587–1592.
31. Kanabrocki E.L., Third J.L., Ryan M.D. i wsp. Circadian relationship of serum uric acid and nitric oxide. *JAMA* 2000; 283: 2240–2241.
32. Nye E.J., Hockings G.I., Grice J.E. i wsp. Aspirin inhibits vasopressin-induced hypothalamic-pituitary-adrenal activity in normal humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 812–817.
33. Hermida R.C., Fernandez J.R., Ayala D.E. i wsp. Influence of aspirin usage on blood pressure: dose and administration-time dependencies. *Chronobiol. Int.* 1997; 14: 619–637.
34. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernandez J.R. Administration-time dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant woman. *Hypertension* 2003; 41: 651–656.
35. Patrono C., Collier B., Dalen J.E. i wsp. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119: 39–63.
36. Imanishi M., Kawamura M., Akabane S. i wsp. Aspirin lowers blood pressure in patients with renovascular hypertension. *Hypertension* 1989; 14: 461–468.
37. Głuszek J., Posadzy-Malaczyńska A., Tykarski A. i wsp. Acetylsalicylic acid (Aspirin) test for the diagnosis of renovascular hypertension. *Clin. Invest. Med.* 1997; 20: 171.
38. Maini A., Gambhir S., Singhal S. i wsp. Aspirin renography in the diagnosis of renovascular hypertension: a comparative study with captopril renography. *Nucl. Med. Commun.* 2000; 21: 325–331.
39. Van de Ven P.J., de Klerk J.M., Mertens I.J. i wsp. Aspirin renography and captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis. *J. Nucl. Med.* 2000; 41: 1337–1342.