

Aspiriin südame-veresoonkonnahaiguste sekundaarses preventsionis.

Tiina Ristimäe, Rein Teesalu – TÜ Kardioloogia kliinik

antiagregatiivne ravi, aspiriin, sekundaarne preventsoon, südame-veresoonkonnahaigused

Aspiriini antiagregatiivne toime on seotud tema võimega mõjutada tsükliliste prostanoidide ja teiste prostaglandiinide biosünteesi. Lisaks sellele on aspiriinil ka antioksidatiivsed ja põletikuvastased omadused. Aspiriin pidurdab ateroskleroosi arengut ning parandab endoteeli funktsiooni aterosklerootilises veresoones. Südamelihase infarkti põdemise järel on 15–20% haigetel risk järgneva 2–5 a jooksul surra või haigestuda korduvasse infarkti. Aspiriin annuses 81–325 mg päevas on efektiivne südame isheemiatõvega haigetel vältimaks sekundaarseid tromboemboolseid tüsistusi.

Aspiriini antiagregatiivne toime on seotud sekkumisega tsükliliste prostanoidide, s.o trombokasaan A₂, prostatsükliini ja teiste prostaglandiinide biosünteesi (1, 2). Lisaks antiagregatiivsele toimele on aspiriinil antioksidatiivsed ja põletikuvastased omadused. Aspiriin pidurdab ateroskleroosi arenemist, kaitseb LDLi oksidatiivselt modifitseerumast ning parandab endoteeli funktsiooni aterosklerootilistes veresoontes (1).

Aspiriini võimet pärssida trombotsüütide agregatsiooni näidati esmakordselt *in vitro* 1968. aastal (2). Kolm aastat hiljem demonstreeriti, et aspiriin blokeerib prostaglandiinide sünteesi rakkudes ja *in vitro* (2). 1985. aastal kiitis USA Toidu- ja Raviamet heaks aspiriini kasutamise sekundaarses preventsionis. Otsus põhines suurtel uurimustel, mis näitasid, et aspiriin vähendab korduva südamelihase-infarkti tekkimise sagedust 20%. Ebastabiilse stenokardiaga haigetel vähendab aspiriin südameinfarkti tekkesagedust koguni 51%. Tugeva tõuke aspiriini kasutamisele SVH sekundaarses preventsionis andis 1988. aastal Harvardi Ülikooli uurimus (*Harvard University Study*), milles näidati, et 325 mg aspiriini ülepäeviti tarvitanute hulgas esines südamelihase infarkti 44% vähem kui mittetarvitajatel. Algselt 8 aastale kavandatud uurimus lõpetati ettenähtust varem, sest uurijad pidasid selle jätkamist aspiriini mittetarvitajatel platseeborühmas ebaeetiliseks (1).

1994. a hinnati 11 randomiseeritud uurimuse meta-analüüsis (*Antiplatelet Trialists' Collaboration*) aspiriini toimet SVH sekundaarses preventsionis 100 000 haigel (3). Neist 70 000 olid suure riskiga ja aterosklerootilise geneesiga haigust põdevad patsiendid, kellele vaadeldi pikaajalise aspiriinravi mõju kardiovaskulaarsete sündmuste (sh müokardiinfarkti, ajuinfarkti ja kardiovaskulaarse surma) preventsiunile. Suure riskiga haigete hulgas oli umbes 20 000 haiget varasema südamelihase-infarktiga, 10 000 ajuinfarkti või transitoorse ajuisheemiaga, 4000 ebastabiilse stenokardiaga ning 16 000 teiste kardiovaskulaarsete haiguste ja interventsiionidega (stabiilne stenokardia, perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika, aorto-koronaarne šunteerimine, kodade virvendusarütmia, klapiaparaadi kahjustus, perifeersete arterite ateroskleroos) patsienti. Aspiriin vähendas suure riskiga haigetel mittefataalset südamelihase-infarkti umbes ühe kolmandiku võrra, mittefataalse ajuinfarkti riski 1/3 ja kardiovaskulaarse surma esinemissagedust 1/6 võrra. Kardiovaskulaarsete sündmuste hulga vähenemise absoluutarv oli 40 juhtu iga 2 aastat ravitud 1000 südamelihase-infarktiga haige kohta, 40 juhtu iga insuldihaike 3aastase ravi kohta, 50 juhtu iga stabiilse stenokardiaga haige 6kuulise ravi kohta, 20 juhtu teiste vaskulaarsete haigustega patsientide 1-aastase ravi kohta. Saadav kasu oli statistiliselt

oluline erinevates patsientide alarühmades: keskealistel ja vanematel, meestel ja naistel, hüpertoonikutel ja normotensioonsetel, diabeetikutel ja mittediabeetikutel. Selle meta-analüüsi alusel oli aspiriin efektiivne annuses 75–325 mg (3).

Südamelihase-infarkti põdenute risk järgneva 2–5 aasta jooksul surra või haigestuda korduvasse infarkti on 15–20% – see määrab ära antitrombootilise sekundaarse preventsiiooni vajaduse (1). On näidatud, et kui regulaarsetel aspiriinkasutajatel tekib äge südamelihase-infarkt, on see väiksema ulatusega ja ei ole sealäbiline (4).

Aspiriin annuses 81 kuni 325 mg on efektiivne, seda tuleks regulaarselt kasutada kõikidel isheemiatõvega haigetel, kes seda taluvad, kellel ei ole aspiriiniallergiat ega spetsiifilisi näidustusi antikoagulatsiooniks varfariiniga.

Nendele, kes aspiriini ei talu või on selle suhtes allergilised ja kes ei vaja ravi varfariiniga, on SVH sekundaarses preventsionis näidustatud **klopidogreel 75 mg**. Aspiriini ja klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni pärssiva toime mehhanism on erinev. Klopidogreel toimib üle adeniinidifosfaadi (ADP), pärssides valikuliselt ADP sidumist trombotsüütide retseptoritel ja sellele järgnevat ADP vahendusel toimuvat trombotsüütide agregatsiooni. CAPRIE (*Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) uurimuses võrreldi aspiriini 325 mg/p ja klopidogreeli 75 mg/p toimet 19 185-l ateroskleroosilise vaskulaarse haigusega patsiendil, kellel oli anamneesis isheemiline insult, südamelihase infarkt või perifeersete arterite haigus (5). Uurimuses ilmnes, et vähenesid kardiovaskulaarsed sündmused: isheemiline insult, südamelihase infarkt, kardiovaskulaarne surm. 1,91-aastase raviperioodi järel oli klopidogreeli-rühmas sündmuste esinemissagedus 5,32%; aspiriini-rühmas 5,83% ($p = 0,043$; relatiivse riski vähenemine 8,7%). Kõrvaltoimete ja tüsistuste osas rühmavahelisi erinevusi ei leitud. Klopidogreeli iseloomustab vähene kõrvaltoimete sagedus – neutropeenia esinemissagedus oli kõigest 0,1% (seega oluliselt väiksem kui oli varasemast teada tiklopidiiniga

ravimisel). Küll on klopidogreeli kulutulusus oluliselt väiksem kui aspiriinil. Kulutulususe analüüs on näidanud, et sekundaarses preventsionis aspiriiniga üle 35 aasta vanustel patsientidel maksab ühe eluaasta juurdesaamine umbes 11 000 USA dollarit. Klopidogreeli kasutamisel nendel 5%-l haigetest, kellel aspiriin on vastunäidustatud, maksab ühe eluaasta juurdesaamine umbes 31 000 USA dollarit. Praegu on klopidogreeli kasutamine üksinda või kombinatsioonis aspiriiniga SVH sekundaarses preventsionis majanduslikult kogu maailmas vastuvõetamatu (6).

Aspiriin ja varfariin SVH sekundaarses preventsionis. Hiljuti lõppenud uurimuses 3630 patsiendiga võrreldi aspiriini ($N = 1206$), varfariini ($N = 1216$) ja nende kombinatsiooni ($N = 1208$) toimet müokardiinfarkti haigete sekundaarses preventsionis (7). Keskmise INR väärtus hoiti 2,8 varfariinigrupis ja 2,2 kombineeritud ravi rühmas. Vaadeldi surma, mittefataalse südamelihase-infarkti või trombemboolilise ajuinfarkti esinemissagedust 4aastase perioodi jooksul. Leiti, et varfariin üksi või kombinatsioonis aspiriiniga oli tõhusam kui aspiriin üksinda: varfariinigrupis esines tulem 19,4%, kombineeritud ravi rühmas 17,4% ja aspiriini-rühmas 24,5%-l. Võrreldes aspiriiniga (0,17%) oli varfariini (0,68%) ja kombineeritud ravi rühmas (0,57) oluliselt kasvanud suuremate veritsuste risk. Seega – aspiriini ja varfariini toime SVH sekundaarses preventsionis on aditiivne ja sellevõrra tõhusam, kuid arvestada tuleb suurenenud veritsusriskiga (7).

Ravi aspiriiniga ei tohiks pikemalt katkestada ka **aorto-koronaarse šunteerimise (AKŠ) järel**. On teada, et kohe postoperatiivses perioodis alustatud ravi aspiriiniga vähendab veenišuntide varajast tromboosi kuni 50% ja soodne toime kestab püsiraviga (8). Hiljuti lõppenud mitmekesuselises randomiseeritud uurimuses hinnati, kuidas aspiriin (kuni 650 mg) esimese 48 tunni jooksul AKŠ järel mõjutab fataalsete ja mittefataalsete tulemite esinemissagedust 5065 patsiendil (9). Näidati, et suremus aspiriini-rühmas oli väiksem kui aspiriini mittesaanutel, vastavalt

1,3% ja 4,0% ($p < 0,001$). Võrreldes nendega, keda aspiriiniiga varajases postoperatiivses perioodis ei ravitud, oli aspiriini rühmas müokardiinfarkti esinemissagedus 48% väiksem, ajuinsultide esinemissagedus 50% väiksem, neerupuudulikkuse esinemissagedus 74% väiksem ning sooleinfarkti esinemissagedus 62% väiksem. Seega on aspiriini varajane kasutamine AKŠ järel igati näidustatud, vähendades suremust ja isheemiliste südame-, aju-, neeru- ja mao-seedetrakti tüsistuste riski (9). Selles uurimuses ei suurendanud aspiriini kasutamine hemorraagiate, gastriidi ja infektsiooni esinemissagedust ega halvendanud haavade paranemist (9).

Aspiriini tarvitamine sekundaarses preventsionis USAs on pidevalt kasvanud – 85%-l müokardiinfarkti põdenutest on haiglast lahkudes raviskeemis aspiriin. Müokardiinfarkti registri andmetel saab Eestis aspiriini haiglaperioodil 93% ST-segmeni elevatsiooniga ja 92% ST-segmeni elevatsioonita infarktihaigetest (Tartu Ülikooli Kliinikumi, Pärnu ja Viljandi Haigla andmetel) (10). Kuigi täpsed ambulatoorsed andmed puuduvad, saab aspiriini Lõuna- ja Lääne-Eestis pärast haiglaravi arvatavalt umbes 80–90% infarktihaigetest. Hoolimata sellest et aspiriin on SVH sekundaarses preventsionis kindlalt tõestatud efektiivsusega, on ta ambulatoorses praksises **alakasutatud**. Nendest, kellel puuduvad vastunäidustused aspiriinile, tarvitab USAs aspiriini sekundaarses preventsionis 23–43% isheemiatõvega haigetest (11, 12). Euroopas kasutavad umbes pooled südame isheemiatõvega haigetest aspiriini (13). Halvimad on näitajad **vanemaealiste** (>65aastased) osas: USAs puudub haiglaravilt lahkuvate vanurite raviskeemis aspiriin 24–76%-l, kusjuures vanuse suurenedes muutub aspiriini manustamine harvemaks (14). Vanadekodus ei ravita aspiriiniga kuni 80% müokardiinfarkti põdenutest. Ometi on aspiriiniga võimalik odavalt ja märkimisväärselt parandada vanemaealiste infarktihaigete elulemust – 6kuuline suremus nendel, kes aspiriini ei tarvitanud, oli 17% ja aspiriini kasutanutel 8,4% ($p < 0,001$) (12, 14).

Aspiriini kasutus SVH sekundaarses preventsionis on väiksem **naiste ja afroameeriklaste** hulgas (11). Uuringud näitavad, et aspiriini tarvitavad sekundaarses preventsionis sagedamini need, kellel kaasuvana esinevad kardiovaskulaarsed riskitegurid: rasvumine, suitsetamine, suurenenud üldkolesteroolisisaldus, arteriaalne hüpertensioon (13). **Diabeet** ei mõjusta märkimisväärselt aspiriini kasutust sekundaarses preventsionis (13). Populatsiooniuuringud osutavad, et kaasuva SVHga diabeetikute kasutab regulaarselt aspiriini 37% (15). Kuivõrd SVHd on diabeetikute sagedasim surmapõhjus, soovitab Ameerika Diabeediassotsiatsioon 1997. aastast aspiriini annusena 81–325 mg sekundaarseks preventsioniks kõikidel diabeetikutel vanuses >30 aastat, kes on põdenud südamelihase infarkti, ajuinfarkti, kellel esineb stenokardia, perifeersetes arterites aterosklerootiline kahjustus, vahelduv lonkamine, transitoorne ajusheemia või kellel on tehtud aorto-koronaarne šunteerimine (16).

Aspiriini koostoime teiste kardiovaskulaarsete ravimitega on leidnud laialdast käsitlemist, sest polüfarmakoterapia on SVH põdejalte sage. Enim on vaadeldud aspiriini koostoimet angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega, vähem aspiriini ja beeta-adrenoblokaatorite, aspiriini ja kaltsiumiantagonistide võimalikku vastastikust mõju. Eksperimentaalsetes ning väiksemates kliinilistes uuringutes on kaltsiumiantagonistidest verapamiilile ja amlodiipiinile omistatud koos aspiriiniga sünergistlikku toimet, mida seostatakse trombotsüütide funktsiooni pärssimisega, nende agregatsiooni inhibeerimisega (2).

Aspiriin ja AKE inhibiitorid

1995. aastal tõstatati esimest korda küsimus aspiriini ohutusest kroonilise südamepuudulikkusega haigetel (17). See küsimus on siiani lahtine (18). Nii aspiriini kui AKE inhibiitorite protektiivne toime SVH suhtes realiseerub prostaglandiinide mõjutamise teel. AKE inhibiitorid soodustavad

vasodilatatorsete prostaglandiinide vabanemist badükiniini degradatsiooni pärssimise ja selle kontsentratsiooni suurenemise kaudu (19). On näidatud, et prostaglandiini sünteesi pärssimine aspiriini või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisega vähendab AKE inhibiitoritega esilekutsutatavat akuutset hüpotensiooni hüpertoonikutel (1) ja akuutset vasodilatatsiooni kroonilise südamepuudulikkusega haigetel (18). On esitatud ka hüpotees, mille järgi aspiriini antiisheemiline toime AKE inhibiitorite foonil on vähem väljendunud, sest AKE inhibiitorid ise vähendavad tromboksaan A formeerumist (1, 2).

Randomiseeritud uurimuses raske kroonilise südamepuudulikkusega haigetel on leitud, et 350 mg aspiriini vähendab 10 mg enalapriili soodsat toimet süsteemsele perifeersele vastupanule, vasaku vatsakese täitumisrõhku, totaalset kopsuvereringe resistentsust ja südame väljutusmahtu (20). Aspiriini (325 mg annusena) asendamisel 500 mg tiklopidiiniga suurenes 10 mg enalapriili süsteemset vaskulaarset resistentsust vähendav toime (20). Aspiriini ja AKE inhibiitorite negatiivset vastastikust mõju on leitud ka südamepuudulikkusega haigetel tehtud suurtes uurimustes. SOLVD-uurimuses (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) ei parandanud enalapriil elulemust nendel südamepuudulikkusega patsientidel, kes said kaasuva ravina aspiriini (21). CONSENSUS II (*Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study*) uurijate arvates suurendas aspiriini ja enalapriili koos kasutamine ägeda südamelihaseinfarkti järel suremust (20). Diabeetikute rühma analüüsimisel leiti GISSI-3 uurimuses, et aspiriini ja lisinopriili koos kasutamisel oli relatiivne ning absoluutne kasu lisinopriilist väiksem kui aspiriini mittekasutajatel (22). GUSTO-I uurimuses südamelihase infarkti põdenutel ilma kaasuva südamepuudulikkuseta ei vähenenud ühe aasta suremus aspiriini ja AKE inhibiitori koos kasutamisel (23).

Siiski – mitte kõik uurimused ei toeta arvamust, et aspiriini ja AKE inhibiitorite kooskasutus on ebasoodne. On näidatud, et mittesoovitav toime

hemodünaamikale ei ilmne väiksemate aspiriiniannuste kasutamisega (100 mg *versus* 350 mg) (24). Veelgi enam, kaptopriili ja trombolüüsi uurimus (*Captopril and Thrombolysis Study*) osutab, et aspiriin ei vähenda AKE inhibiitorite soodsat toimet, vaid lisaks vähendab iseseisvalt vasaku vatsakese dilatatsiooni südamelihase infarkti järel (25). Arvatavaks mehhanismiks peetakse aspiriini mikroveresooni avavat toimet ja sellest tulenevat soodsat efekti vasaku vatsakese remodelleerumisele. Hiljutises ülevaates 96 712 südamelihaseinfarkti-haigega leiti, et aspiriin annuses 160–325 mg ei vähenda AKE inhibiitorite soodsat toimet elulemusele südamelihase infarktiga haigetel – 30päevane suremus ei erinenud nendel, kes said AKE inhibiitorit ja aspiriini (6% suremuse vähenemine), ja nendel, kellel aspiriini lisaks AKE inhibiitorile raviskeemis ei olnud (10% suremuse vähenemine) (26). Väikese annuses (<250 mg) aspiriini ja AKE inhibiitoreid julgustab koos kasutama 11 575 südame isheemiatõvega patsiendi analüüs, mille järgi 5 aasta suremus oli väiksem nendel, kes kasutasid AKE inhibiitoreid koos aspiriiniga, võrreldes nendega, kes aspiriini ei saanud (19% *versus* 27%, $p < 0,001$) (24). Samas uurimuses leiti väiksem suremus ka kroonilise südamepuudulikkusega haigete alarühmas, kes kasutasid koos AKE inhibiitoreid ja aspiriini.

Aspiriinresistentsus

Ühel igast kaheksast suure riskiga patsiendist (s.o 12,9%) tekib korduv kardiovaskulaarne sündmus, hoolimata sellest et nad tarvitavad profülaktiliselt aspiriini (27). Põhjusi, miks aspiriin ei ole alati efektiivne korduvate kardiovaskulaarsete sündmuste profülaktikas, on mitu (vt tabel 1) (27, 28). Kuigi praegu standarditud definitsioon puudub, kirjeldatakse terminiga “aspiriinresistentsus” aspiriini võimetust kutsuda esile oodatud muutust trombotsüütide aktivatsiooni ja agregatsiooni hinnatuna ühe või mitme laboratoorse näitajaga. Aspiriinresistentseks on arvatud 1/20 kuni pool rahvastikust (28, 29).

Tabel 1. Võimalikud aspiriini ebaefektiivsuse mehhanismid suure riskiga haigetel korduvate kardiovaskulaarsete sündmuste vältimiseks

| Põhjus | Mehhanism |
|------------------------------|--|
| Vale diagnoos | Kardiovaskulaarse haiguse mitte-aterotromboogene põhjus |
| Patsient ei võta ravimit | Halb ravisoostumus |
| Ebapiisav ravimihulk | Vajalik suurem aspiriiniannus |
| Metaboolsete radade erinevus | Alternatiivne trombotsüütide aktivatsioon, mida ei blokeeri aspiriin Aspiriintundetu trombokasaani biosüntees |
| Ravimite vastastikune mõju | Kaasuv ravi, mis mõjutab aspiriini antitrombootilist toimet |
| Teised soodustavad tegurid | Trombotsüütide glükoproteiinide polümorfism Trombotsüütide kiirenenud tekkimine ja hävimine |

Hiljuti korraldatud uuring näitas esimest korda, et aspiriinresistentsus hinnatuna trombotsüütide agregatsiooni optilise supressioonina korreleerub olemasoleva kliinilise vastuse puudumisega aspiriiniile (325 mg/päevas 2aastase jälgimis-perioodi jooksul) (28).

Siiani ei ole teada, milline meetod on parim ja täpsem aspiriinresistentsuse hindamiseks, sest erinevad uuringud on kasutanud erinevaid trombotsüütide funktsiooni teste (27–29). Aspiriini antiagregatiivse toime hindamiseks on kasutatud ka naha veritsusaja määramist (29), kuid see on trombotsüütide funktsiooni mittespetsiifiline näitaja. Testide hindamisel tuleb arvestada ajategurit, sest aspiriini antiagregatiivsed omadused muutuvad ajas (29).

Aspiriinresistentsuse ravi praegu puudub. On välja pakutud hulk strateegiaid, millega võiks vähendada aterotrombootiliste tüsistuste tekkimise sagedust nendel, kes saavad aspiriini vaskulaarsete sündmuste profülaktikaks. Esiteks on tarvis leida iga kardiovaskulaarse sündmuse põhjus, sest 5–40%

juhtudest ei ole see põhjustatud aterotromboosist ja võib vajada alternatiivseid või täiendavaid ravivõtteid (27, 29). Teiseks võib nn aspiriinresistentsuse põhjuseks olla puudulik ravisoostumus. Umbes 5%-l patsientidest, kellel esineb aspiriini allergia, tuleks antiagregandina kasutada klopidogreeli (29). Kolmandaks tuleks nendel, kellel tekib trombootiline komplikatsioon ravi ajal aspiriiniga, kaaluda alternatiivsete antitrombootiliste strateegiatega kasutamist. Klopidogreel blokeerib trombotsüütide aktivatsiooni ja agregatsiooni viisil, mida ei suuda aspiriin, ja seda tuleks kasutada koos aspiriiniga või aspiriin sellega asendada. Klopidogreeli ja aspiriini kombinatsioon on tõhusam kui aspiriin mitte-ST-elevatsiooniga ägeda koronaarsündroomi ning perkutaanse transluminaalse koronaarangioplastika (PTKA) teostamisel (5, 30). Varfariini ja aspiriini kombinatsioon võib olla tõhusam kui aspiriin üksi (7).

tiina.ristimae@kliinikum.ee

Kirjandus

1. Awtry, EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101(10):1206–18.
2. Folts JD, Schafer AI, Loscalzo J, Willerson JT, Muller JE. A perspective on the potential problems with aspirin as an antithrombotic agent: a comparison of studies in an animal model with clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:295–303.
3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories patients. *BMJ* 1994;308:81–106.
4. Col NF, Yarzebky J, Gore JM et al. Does aspirin assumption affect the presentation or severity of acute myocardial infarction? *Arch Intern Med* 1995;155:1386–9.

5. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
6. Gaspoz J-M, Coxson PG, Goldman PA, Williams LW, Kuntz KM, Hunink MG, Goldman L. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2002;346:1800-6.
7. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:1019-22.
8. Gavaghan TP, GebSKI V, Baron DW. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary bypass surgery: a placebo-controlled randomized study. *Circulation* 1991;83:1526-33.
9. Mangano DT, for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347:1309-17.
10. Bakler T, Eha J, Teesalu R. Ägeda müokardiinfarkti ravi müokardiinfarkti registri andmete alusel. *Eesti Arst 2001*, 5:340-2.
11. Hassan M, Ammonk M. Aspirin use for primary and secondary prophylaxis of cardiovascular disease. *Curr Ther Res*, 2001;62:676-90.
12. Stafford RS. Aspirin use is low in among United States outpatients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:1771-3.
13. Spiess A, Roos M, Frisullo R, Stocker D, Braunschweig S, Follath F, Meier PJ, Fattinger K. Cardiovascular drug utilization and its determinants in unselected medical patients with ischemic heart disease. *Eur J Int Med*, 2002;13:57-64.
14. Krumholz HM, Radford MJ, Ellerbeck EF, Hennen J, Meehan TP, Petrillo M, Wang Y, Jencks SF. Aspirin for secondary prevention after acute myocardial infarction in the elderly: prescribed use and outcomes. *Ann Int Med* 1996;124:292-8.
15. Rolka DB, Fagot-Campagna AF, Venkat Narayan KM. Aspirin use among adults with diabetes: estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diab Care* 2001;24:197-201.
16. American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diab Care* 1997;20:1772-3.
17. Cleland JGF, Bulpitt CJ, Falk RH. Is aspirin safe for patients with heart failure? *Br Heart J* 1995;74:215-9.
18. Stys T, Lawson W E, Smaildone GC, Stys A. Does aspirin attenuate the beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure? *Arch Int Med* 2000;160:1409-13.
19. Guazzi MD, Campodonico J, Celeste F. Antihypertensive efficacy of angiotensin converting enzyme inhibition and aspirin counteraction. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:79-86.
20. Nguyen KN, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (Consensus II). *Am J Cardiol* 1997;79:115-9.
21. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelsion JE, Smith JJ, Konstam MA. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:419-25.
22. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro L, Gianni T, for the GISSI-3 Investigators. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. Data from the GISSI-3. *Circulation* 1997;96:4239-45.
23. Peterson JG, Laur MS, Young JB, Sapp S, Califf RM, Topol EJ. Evidence for an adverse interaction between ACE inhibitors and aspirin following myocardial infarction: the GUSTO-I Trial (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1998;31(Suppl A): 96A.
24. Leor J, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Boyko V, Gottlieb S, Battler A, Behar S. Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1920-5.
25. Oosterga M, Anthonio RL, de Kam PJ, Kingma JH, Crijns HJ, van Gilst WH. Effects of aspirin on angiotensin-converting enzyme inhibition and left ventricular dilation one year after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81:1178-81.
26. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, Baigent C, Braunwald E, Chen ZM et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: Systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1801-7.
27. Eikelboom JW, Hankey GJ. Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:966-8.
28. Gum PA, Kotke-Marchant K, Poggio ED. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-5.
29. McKee SA, Sane DC, Deliargyris EN. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms and clinical significance. *Thromb Haemost* 2002;88:711-5.
30. Hankey GE, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular events? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000;31:1779-84.