

Uporaba acetilsalicilne kiseline u prevenciji i liječenju srčanožilnih bolesti

Mario Ivanuša

Poliklinika za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju, Zagreb

SAŽETAK Tijekom više od 110 godina uporabe acetilsalicilna kiselina (ASK) i dalje iznenađuje svojom djelotvornošću i troškovnom učinkovitosti. Uporaba ovog lijeka u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti (KVB) valja se temeljiti na dokazima iz aktualnih smjernica, a uvijek se mora razmotriti odnos koristi s rizikom primjene. Aktualne Smjernice Europskog kardiološkog društva za prevenciju KVB-a savjetuju doživotnu primjenu niske doze ASK-a (75–100 mg dnevno) kod svih osoba s KVB-om koje nemaju kontraindikacije te u onih osoba koje imaju >10% rizika prema SCORE-tablicama, nakon zadovoljavajuće kontrole vrijednosti arterijskog tlaka.

KLJUČNE RIJEČI aspirin; kardiovaskularne bolesti; medicina utemeljena na dokazima; primarna prevencija; smrtnost od kardiovaskularnih bolesti; sekundarna prevencija

Iako se u razvijenim zemljama unazad četiri desetljeća registrira smanjenje smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti (KVB), ova skupina bolesti i dalje predstavlja vodeći uzrok smrti diljem svijeta.¹ U zemljama Europske unije KVB je odgovoran za 42% svih smrti. Standardizirane stope smrtnosti, prema podacima EUROSTAT-a, u prosjeku su 53% više u muškaraca, nego u žena te variraju za muškarce od 151 do 1500 na 100.000 stanovnika, dok za žene iznose između 97 i 1054 na 100.000. Najviše registrirane stope u zemljama Europske unije su u Bugarskoj, a najniže u Francuskoj.²

Analizirajući kretanje standardiziranih stopa smrtnosti u bazi Svjetske zdravstvene organizacije (*European mortality database*, MDB) vidljivo je da ista stopa za Republiku Hrvatsku oscilira u razdoblju od 1985. (586,52/100.000) do 1998. godine (589,72/100.000), a potom slijedi snižavanje stope na 417,73/100.000 (zadnji podaci su za 2006. godinu).³ Za usporedbu, podaci za istu stopu za područje europske regije iznosili su 429,94/100.000 (najviša u Turkmenistanu 844,4, a najniža u Francuskoj 133,37/100.000).

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo od skupine KVB-a u Hrvatskoj je u 2008. godini umrlo 26.235 osoba (50,31% svih umrlih), odnosno 591,2/100.000 stanovnika.⁴ Udio kod muškaraca prema svim umrlima iznosi 43,47% (stopa 533,83/100.000), a u osoba ženskog spola 57,22% (644,48/100.000). Vodeći uzroci smrti su ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularne bolesti. U bolničkom se morbiditetu KVB, prema podacima za 2007. godinu, nalazi na drugom mjestu po broju hospitalizacija s udjelom od 13,4%, iza novotvorina koje imaju udio 14,4%. Stopa hospitalizacija iznosila je 1925/100.000, a bila je viša u muškaraca (2123,4/100.000), nego u žena (1741,6/100.000 stanovnika).⁵

Zbog svega spomenutoga, strategije primarne i sekundarne prevencije KVB-a i dalje imaju ključan značaj u borbi protiv KVB-a. I dok nema prijedora da je sekundarna prevencija KVB-a racionalna, efikasna i troškovno učinkovita, rasprave o optimalnoj strategiji primarne prevencije traju tridesetak godina. Napredak u rezultatima prevencije nije tako fascinant kao kod kardiološke dijagnostike ili intervencijskog liječenja. Geoffrey Rose je prvi ukazao na činjenicu da osobe visokog rizika imaju najvišu korist od preventivnih mjera, ali je ipak najveća smrtnost od KVB-a u osoba s niskim ili srednjim stupnjem rizika s obzirom na brojnost te skupine. Od tada pa nadalje vodi se kontinuirana rasprava je li bolja populacijska ili farmakološka strategija. Pored toga, Rose je ukazao i na paradoksnu prevencijsku strategiju koja ima veću dobrobit za populaciju, a manju za pojedinca.^{6–8} Populacijska je strategija (kontrola pušenja, zdrava ishrana, fizička aktivnost) sveobuhvatna, nepristrana, djelotvorna i jeftina, a poteškoće predstavljaju motivacija populacije i liječnika, paradoksnu prevenciju i nedostatak profita za farmaceutsku industriju. Kritičari preventivne, farmakološke, strategije usmjerene prema visokorizičnim osobama (pa i u Hrvatskoj) ističu kao glavne nedostatke pristranost, cijenu liječenja, rezidualni rizik te moguć utjecaj farmaceutske industrije na liječenje „zdravih“ osoba, ponekad zaboravljajući prednosti ovog načina liječenja (prikladnost pojedinoj osobi, motivacija, troškovna učinkovitost i korist).^{8–12}

110 GODINA ACETILSALICILNE KISELINE

Trombotska i tromboembolijska okluzija aterosklerotski promijenjene krvne žile ima glavnu ulogu u nastanku

akutnog ishemijskog događaja – akutnog infarkta miokarda (AIM) ili moždanog udara. Aktivacija i agregacija trombocita ima ključnu ulogu u formiranju tromba. Acetilsalicilna kiselina (ASK) koja je najstariji predstavnik skupine antitrombotičkih lijekova, ima široku primjenu za prevenciju i liječenje trombotskog procesa. Ovaj već 110 godina poznati lijek potrebno je pažljivo koristiti, poglavito u primarnoj prevenciji gdje se moraju pomno razmotriti prednosti i rizici primjene.¹³ Nastanak ASK-a povezan je s korom vrbe koja se još od antičkih vremena, najprije u obliku otopine, primjenjivala kao analgetik. Prvi moderni znanstveni opis medicinske primjene praha kore vrbe donosi 1763. g. Edward Stone koji njime liječi malarijsku groznicu u 50 pacijenata. U prvoj polovici XIX. stoljeća nastaje *salicin* što je latinsko značenje riječi vrba. Gerhardt 1853. g. stvara ASK, no ne koristi ga niti reklamira. U časopisu *Lancet* godine 1876. Thomas Maclagan opisuje primjenu salicina za liječenje reumatizma. Lijek nije baš oduševio stručnu javnost, pa je tako William Osler 1892. godine smatrao da je primjena salicilata kod reumatoidnog artritisa beskorisna.

Felixa Hoffmana, kemičara u tvrtci Bayer, većina autora povezuje s otkrićem ASK-a. Prema legendama, otac tog kemičara bolovao je od reumatizma zbog čega je uzimao salicilnu kiselinu. S obzirom na ozbiljne nuspojave u gastrointestinalnom traktu koje su pratile primjenu lijeka, Hoffman je razvio manje toksični oblik lijeka – ASK koji je 10. kolovoza 1897. proizveden kao prašak, a 6. ožujka 1899. g. patentiran kao Aspirin. Iako su neki smatrali da je ime nastalo prema biskupu St. Aspirinusu, prevladava mišljenje da se radi o kombinaciji njemačkog i latinskog jezika (*A acetyl*; SPIR njem. *Spirsaure* = salicilna kiselina; sufiks IN). Da bi se preparat zaštitio od neovlaštenog kopiranja od 1905. g. proizvodi se u tabletama od 500 mg. Od 1911. g. lijek je bio dostupan bez recepta. Proizvodnju lijeka pratio je razvoj strateškog marketinga – reklamne kampanje tvrtke Bayer usmjerene liječnicima. Kao jedan od prvih farmaceutskih pripravaka kojim se dokazao značaj istraživanja, razvoja i reklamiranja lijeka, ASK je predstavljao važnu novost za farmaceutsku industriju.¹⁴⁻²³

ACETILSALICILNA KISELINA U KARDIOLOGIJI

Iako je još 1898. g. registrirano negativno inotropno djelovanje ASK-a na žablje srce, dvadesetih godina prošlog stoljeća tvrtka Bayer u Sjedinjenim Američkim Državama reklamirala je ASK kao lijek koji nema utjecaj na srce.²⁴

Povoljne učinke ASK-a u kardiologiji 1948. g. uočio je kardiolog Paul Gibson koji je preporučio primjenu tog lijeka za prevenciju koronarne tromboze. Godinu dana kasnije prikazuju se slučajevi koronarne tromboze i angine kod kojih je primijenjen ASK.²⁴⁻²⁶ Istodobno, Lawrence L. Craven, otorinolaringolog iz Kalifornije, primjećuje da djeca koja su nakon tonzilektomije u analgetsku svrhu koristila gumu za žvakanje natopljenu ASK-om produženo krvare, kao i činjenicu da muškarci imaju

češće AIM od žena koju je povezao s manjom učestalosti primjene ASK-a. U razdoblju od 1948. do 1950. g. Craven provodi istraživanje s ASK-om kod 400 muškaraca (životne dobi 45-65 godina, uz prisutne čimbenike rizika – pretilost i sedentarni način života) te zamjećuje da niti jedan od ispitanika liječenih ASK-om nije dobio infarkt miokarda (IM). Godine 1953. temeljem rezultata studije na 8000 pacijenata liječenih ASK-om u dozi od 325-600 mg Craven zaključuje da se radi o jeftinom, sigurnom i učinkovitom lijeku za prevenciju koronarne tromboze. S obzirom na probleme s publiciranjem (učinak je pretpostavljena opservacija autora, rezultati bez primjene statističkih tehnika, nejasan/nepoznat mehanizam djelovanja, objava u manje utjecajnim časopisima) ova saznanja su prošla relativno nezapaženo.²⁷⁻³¹ Iako nije baš bilo sasvim jasno koliko je osoba primjenjivalo ASK nakon objave rezultata Gibsona i Cravena, postoje literaturni zapisi da su male doze ASK-a 1953. g. koristili Weber i Klein u Pragu.³² Malu dozu ASK-a 1955. g. dobivao je i Winston Churchill nakon prvog moždanog udara.^{18,33}

Da salicilati mogu djelovati na protrombinsko vrijeme poznato je još od 1943. g., kada su to opisali Link i sur.³⁴ Tijekom idućih godina ovo zapažanje je pojasnilo više autora, među kojima valja izdvojiti članak Quicka i Clescerija iz 1960.³⁵ i rad iz 1963. g. o mogućem protektivnom djelovanju ASK-a kod trombotičkih stanja čiji je autor bio hematolog O'Brien.³⁶ Učinak salicilata na trombocite isti autor opisuje 1968. godine.³⁷ Shvativši da unos ASK-a dovodi do abnormalnog djelovanja na trombocite koje ovisi o primijenjenoj dozi i da taj učinak traje nekoliko dana, O'Brien je pretpostavio da se vjerojatno radi o učinku na oslobađanje ADP-a. Članak Weissa iz iste godine³⁸ i prethodno spomenuti članak imali su presudan utjecaj na razvoj antitrombotične terapije.^{39,40} John Vane je 1971. g. opisao učinak ASK-a na inhibiciju stvaranja prostaglandina (PG), odnosno transformaciju arahidonske kiseline u PGE2 i PGF2 α ⁴¹ za što je 1982. g. nagrađen Nobelovom nagradom.⁴² Nekoliko istraživanja u godinama koje su uslijedile imala su za cilj utvrditi sprječavaju li antitrombotični lijekovi neželjene koronarne događaje.

Elwood i suradnici su 1974. g. publicirali rezultate randomiziranog kontroliranog istraživanja o primjeni ASK-a na učestalost reinfarkta u jednoj dnevnoj dozi na 1239 ispitanika muškog spola s anamnestičkim podatkom o nedavno preboljelom IM-u. Rezultati objavljeni u časopisu *British Medical Journal* nisu bili statistički uvjerljivi – 12% sniženje ukupne smrtnosti nakon šest mjeseci i 25% nakon 12 mjeseci od početka uključenja u studiju.⁴³ U istom broju časopisa *Boston Collaborative Drug Surveillance Group* usporedila je rezultate ukupno 776 pacijenata bolnički liječenih s otpusnom dijagnozom IM-a i 13.898 ispitanika s drugim otpusnim dijagnozama. Iako se pokazalo da ASK ima utjecaj na preživljavanje pacijenata nakon IM-a, autori su upozorili na potrebu dodatnih studija zbog mogućeg selekcijskog utjecaja kontrolne skupine.⁴⁴ Analizirajući rezultate 10-18 mjesecnog praćenja 1529 pacijenata s preboljelim IM-om dvostruko slijepo randomiziranih na ASK ili placebo, uključenih 1976. g. u *Coronary Drug Project Research Group*,⁴⁵ uočen

je učinak ASK-a u sekundarnoj prevenciji – smrtnost od 5,8% u skupini liječenoj ASK-om, u odnosu na 8,3% na placebo. Nakon toga su uslijedila još dva istraživanja u kojima ASK nije pokazao korisnost ili štetnost u pacijenata s koronarnom bolesti srca,⁴⁵ a potom i multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija *The Aspirin Myocardial Infarction Study* (AMIS). Primjena jednog grama ASK-a dnevno, u odnosu na placebo, nije se pokazala uspješnijom u 4524 ispitanika s dokumentiranim IM-om.⁴⁶

Nejasnu poziciju primjene ASK-a u pacijenata s IM-om razjasnili su Peto i Doll, najprije pojašnjenjem o ciljnim skupinama i veličini uzorka,⁴⁵⁻⁴⁸ a 1988. g. i fundamentalnom analizom skupine autora *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (ATT).⁴⁹ U toj je metaanalizi na 29.000 pacijenata s preboljelom tranzitornom ishemijskom atakom, moždanim udarom, nestabilnom anginom ili IM-om utvrđeno da primjena antitrombotičkih lijekova smanjuje rizik ozbiljnih vaskularnih događaja za jednu četvrtinu. Optimalna doza ASK-a, s dobrim odnosom djelotvornosti i sigurnosti, iznosila je 300 do 325 mg. Kao i danas, i tada je registrirana razlika kod primjene ASK-a u primarnoj prevenciji, poglavito u osoba s niskim rizikom vaskularnih zbivanja. Nakon ovog članka uslijedio je čitav niz studija u primarnoj i sekundarnoj prevenciji te novih metaanaliza, od kojih je zadnja ATT analiza bila 2009. g., čiji bi cjelokupni opis prelazio okvire ovog članka.⁵⁰

UPORABA ACETILSALICILNE KISELINE U PREVENCIJI I LIJEČENJU KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Prema Smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC, prema engl. *European Society of Cardiology*) za prevenciju KVB-a iz 2007. g. ASK je indiciran u svih osoba s KVB-om (uključivo i dijabetičare) koje nemaju kontraindikacije u niskoj dozi (75 do 100 mg dnevno) do kraja života. U asimptomatskih osoba ASK je indiciran samo ako je 10-godišnji rizik smrti od KVB-a značajno povišen, po kontroliranim vrijednostima arterijskog tlaka.⁵¹ U.S. *Preventive Services Task Force* u svom izvješću iz 2009. g. preporučuje primjenu ASK-a u muškaraca u dobnoj skupini od 45 do 79 godina kada je moguća dobrobit od smanjenja učestalosti IM-a veća od rizika potencijalnog krvarenja iz gastrointestinalnog trakta.⁵² Uporaba ASK-a u žena dobne skupine od 55 do 79 godina u svrhu smanjenja učestalosti ishemijskog moždanog udara savjetuje se kada je korist veća od rizika mogućeg gastrointestinalnog krvarenja. Uporaba ASK-a u svrhu prevencije KVB-a ne savjetuje se muškarcima do 45 godina života, ženama do 55 godina, a nema dovoljno dokaza koji bi preporučili primjenu ASK-a u osoba koje su stare 80 ili više godina.

Izvješće *American College of Cardiology Foundation* i *American Heart Association* iz 2009. g. za primarnu prevenciju savjetuje prije primjene ASK-a u pacijenta bez KVB-a detaljnu procjenu dobrobiti/rizika, s obzirom na činjenicu da postoji mali rizik razvoja aterosklerotske bolesti, ali i povećan rizik krvarenja (gastrointe-

stinalni trakt/hemoragijski moždani udar) ukoliko se svakodnevno primjenjuje ASK.⁵³

Smjernice Europskog društva za hipertenziju i ESC za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije iz 2007. g. savjetuju propisivanje malih doza ASK-a hipertoničarima ukoliko su preboljeli neki od kardiovaskularnih incidenata, a ne postoji visok rizik od krvarenja. Mala doza ASK-a trebala bi također biti propisana hipertoničarima starijima od 50 godina ukoliko su im vrijednosti serumskog kreatinina umjereno povišene ili imaju velik kardiovaskularni rizik. Savjetuje se primjena antiagregacijske terapije nakon regulacije vrijednosti arterijskog tlaka, kako bi se smanjio rizik hemoragijskog moždanog udara.⁵⁴

Izvješće udruge *American Diabetes Association* (ADA) s početka 2009. g. preporučuje uporabu ASK-a u dozi od 75 do 162 mg dnevno kao strategiju primarne prevencije u dijabetičara tipa 1 i 2 s povećanim kardiovaskularnim rizikom, što uključuje starije od 40 godina ili one s prisutnim dodatnim čimbenicima rizika (obiteljska anamneza KVB-a, arterijska hipertenzija, pušenje, dislipidemija ili albuminurija). U osoba mlađih od 30 godina terapija ASK-a se ne preporučuje zbog nedostatka dokaza o dobrobiti, a u onih mlađih od 21 godinu je kontraindicirana jer postoji rizik Reyeovog sindroma.⁵⁵ Upravo objavljeni rezultati metaanalize primjene ASK-a u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja u osoba s dijabetesom dokazuju da primjena lijeka značajno (za 43%) smanjuje rizik IM-a u muškaraca, dok taj učinak u žena nije registriran.⁵⁶ Savjetuje se oprez, s obzirom na rizik krvarenja, u osoba s niskim kardiovaskularnim rizikom (<20% tijekom 10 godina) i osoba starijih od 70 godina. U sekundarnoj prevenciji u osoba s dijabetesom i anamnezom KVB-a, prema ADA-u, preporučuje se primjena 75-162 mg ASK-a na dan, osim u onih s dokumentiranom alergijom kada se preporučuje 75 mg klopidogrela dnevno.⁵⁵

U pacijenata s atrijskom fibrilacijom primjena ASK-a osigurava osrednju zaštitu od moždanog udara. Stoga se prema smjernicama iz 2006. g. preporučuje primjena ASK-a u dozi od 81 do 325 mg dnevno u pacijenata bez drugih čimbenika rizika ili uz prisutan samo jedan od sljedećih čimbenika (životna dob 75 i više godina, arterijska hipertenzija, srčano zatajivanje, ejekcijska frakcija lijeve klijetke 35% ili niža, dijabetes).⁵⁷

Zajednički dokument Radne skupine ESC-a za trombozu, *European Heart Rhythm Association* i *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* iz 2009. g. o antitrombotičkom liječenju u pacijenata s atrijskom fibrilacijom koji imaju akutni koronarni sindrom i/ili će biti podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji/stentiranju ukazuju da primjena ASK-a smanjuje učestalost periproceduralnih ishemijskih komplikacija.⁵⁸

Smjernice Hrvatskog kardiološkog društva za liječenje obliterirajuće aterosklerotske bolesti donjih ekstremiteta iz 2007. g. savjetuju u simptomatskoj bolesti primjenu ASK-a u dozi od 75 do 325 mg dnevno.⁵⁹

Uporaba ASK-a u prevenciji venskog tromboembolizma nije baš tako dobro potkrijepljena dokazima

kao u okluzivnim vaskularnim događajima. Posljedica je to nedostatka direktne usporedbe ASK-a s drugim tromboprolifaktičkim lijekovima. U visokorizičnih kirurških i internističkih bolesnika primjena ASK-a smanjuje rizik venskog tromboembolizma za oko 25%, ali uz cijenu povećanog rizika hemoragijskih događaja. Nema dokaza da primjena ASK-a smanjuje rizik venskog tromboembolizma u mijeloproliferativnih bolesti ili kod izloženosti duljem putovanju.⁶⁰

Vezano uz kirurške zahvate Smjernice ESC-a za perioperativni postupak u nekardijalnim operativnim zahvatima iz 2009. g. savjetuju nastavak primjene ASK-a tijekom perioperativnog razdoblja u pacijenata koji su već uzimali lijek. Uvijek se treba pojedinačno razmotriti odnos dobiti i rizika liječenja. Prekid uzimanja lijeka u pacijenata koji već uzimaju ASK treba razmotriti samo u onih u kojih se očekuje otežana kontrola hemostaze za vrijeme operativnog zahvata.⁶¹ U kardiokirurških pacijenata uporaba ASK-a ima dvostruku korist – poboljšava prohodnost grafta (naročito venskih) i poboljšava operativni ishod. Važno je istaći da je preoperativni prekid liječenja ASK-a u pacijenata koji su kontinuirano uzimali lijek povezan s povećanim rizikom od smrti, ali se taj rizik smanjuje ukoliko se ASK počne ponovno koristiti unutar 48 sati od zahvata. Uporaba ASK-a u postoperativnom razdoblju nije povezana s povećanom učestalosti komplikacija.⁶²

ACETILSALICILNA KISELINA I AKUTNI KORONARNI SINDROMI

Smjernice ESC-a za dijagnosticiranje i liječenje akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije iz 2007. g.

preporučuju primjenu ASK-a u svih bolesnika bez kontraindikacija, s početnom dozom od 160 do 325 mg te dozom održavanja 75 do 100 mg dnevno.⁶³ U pacijenata s AIM-om sa ST-elevacijom, prema Smjernicama ESC-a iz 2008. g., prvu dozu ASK-a od 150 do 325 mg mora se primijeniti što je prije moguće (sažvakati tablete; ne koristiti gastrozestivne tablete kao prvu dozu zbog sporijeg nastupa djelovanja!), a preporučena doza održavanja iznosi 75 do 160 mg dnevno.⁶⁴ Spomenute doze koriste se i pri zbrinjavanju pacijenata u Nacionalnom programu intervencijske kardiologije primjenom integrirane dijagnostičko-terapijsko-organizacijske strategije u Hrvatskoj.⁶⁵ Radi potpunosti prikaza ne smije se izostaviti činjenica da antitrombotična terapija predstavlja temeljan dio liječenja akutnog koronarnog sindroma, ali je primjena (obično kombinacije) ovih lijekova povezana s akutnim i kroničnim rizikom krvarenja. Čak su i doze ASK-a od 10 mg dnevno povezane s povišenim rizikom komplikacija u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Nedavne studije donose podatke da je tako nastalo krvarenje povezano s neželjenim kratkoročnim i dugoročnim ishodima, pa smanjenje rizika krvarenja predstavlja klinički prioritet.^{13,66-69}

ZAKLJUČAK

Tijekom više od 110 godina uporabe ASK-a ovaj lijek i dalje iznenađuje svojom djelotvornošću i troškovnom učinkovitosti, poglavito u sekundarnoj prevenciji KVB-a. Studije u primarnoj prevenciji, s ciljem definiranja ciljnih skupina, optimalne doze, početka i duljine primjene lijeka, predstavljaju i dalje predmet interesa.

Acetylsalicylic acid in prevention and treatment of cardiovascular diseases

SUMMARY *Even after being in use for over 110 years, acetylsalicylic acid is still a surprisingly efficient and cost-effective drug. The use of this medicine in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases is based on the evidence in clinical guidelines, and the risk/benefit ratio of its administration must always be taken in account. The current European guidelines on cardiovascular disease (CVD) prevention issued by the European Society of Cardiology advise that acetylsalicylic acid be administered in low doses (75–100 mg/day) in all CVD patients without contraindications and patients at >10% risk according to the SCORE tables, after satisfactory control of blood pressure.*

KEY WORDS *aspirin; cardiovascular diseases; evidence-based medicine; mortality, cardiovascular diseases; primary prevention; secondary prevention*

LITERATURA

1. Capewell S, O'Flaherty M. What explains declining coronary mortality? Lessons and warnings. *Heart* 2008;94:1105–8.
2. EUROSTAT. Health statistics – Atlas on mortality in the European Union. 2009 edition. <http://ec.europa.eu/eurostat> (31. 10. 2009.).
3. World Health Organization. European mortality database (MDB). Updated: August 2009.
4. Čorić T, Mihel S. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2008. godini. http://www.hzjz.hr/publikacije/umrli_2008 (1. 10. 2009.).
5. Kralj V, Hrabak-Žerjavić V. Javnozdravstveni značaj kardiovaskularnih bolesti. *Kardio list* 2008;3:73–6.
6. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J* 1981;282:1847–51.
7. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32–8.
8. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, et al. on behalf of the SCORE Investigators. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:541–9.
9. Oliver MF. Prevention of coronary heart disease – propaganda, promises, problems, and prospects. *Circulation* 1986;73:1–9.
10. Jackson R, Wells S, Rodgers A. Will screening individuals at high risk of cardiovascular events deliver large benefits? *Yes*. *BMJ* 2008;337:a1371.
11. Capewell S. Will screening individuals at high risk of cardiovascular events deliver large benefits? *No*. *BMJ* 2008;337:a1395.
12. Capewell S, O'Flaherty M. Trends in cardiovascular disease: are we winning the war? *CMAJ* 2009;180:1285–6.
13. Björklund L, Wallander MA, Johansson S, Lesén E. Aspirin in cardiology – benefits and risks. *Int J Clin Pract* 2009;63:468–77.
14. Andermann AA. Physicians, fads, and pharmaceuticals: a history of aspirin. *Mcgill J Med* 1996;2:115–20.
15. Hajar R. A drug for all seasons: the story of aspirin. *Heart Views* 1998;1:47–50.
16. Mackowiak PA. Brief history of antipyretic therapy. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 5):S154–6.
17. Vane SJ. Aspirin and other anti-inflammatory drugs. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):S3–S9.
18. Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *Am J Med* 2001;

- 110(1A):45-75.
19. **Elwood PC.** Aspirin: past, present and future. *Clin Med* 2001;1:132-7.
20. **Griffiths R.** The discovery of aspirin with a twist in the tale. *Am Philat* 2003; Aug:700-7.
21. **Miner J, Hoffhines A.** The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Tex Heart Inst J* 2007;34:179-86.
22. **Gasparyan AY, Watson T, Lip GY.** The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1829-43.
23. **Auyang SY.** From experience to design - the science behind aspirin. <http://creatingtechnology.org/biomed/aspirin.pdf> (8. 11. 2009.).
24. **Hawkey CJ.** COX-2 chronology. *Gut* 2005;54:1509-14.
25. **Gibson PC.** Salicylates and anticoagulant therapy. *Br Med J* 1955;1(4920):1028.
26. **Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhilb SR.** Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-24.
27. **Craven LL.** Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. *Ann West Med Surg* 1950;4:95.
28. **Craven LL.** Coronary thrombosis can be prevented. *J Insur Med* 1950;5(4):47-8.
29. **Craven LL.** Experiences with aspirin (Acetylsalicylic acid) in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis. *Miss Valley Med J* 1953;75:38-44.
30. **Craven LL.** Prevention of coronary and cerebral thrombosis. *Miss Valley Med J* 1956;78:213-5.
31. **Altman LK (9 July 1991).** The doctor's world; little-known doctor who found new use for common aspirin. *New York Times*: p. 3. <http://www.nytimes.com/1991/07/09/health/the-doctor-s-world-little-known-doctor-who-found-new-use-for-common-aspirin.html> (16. 5. 2009.).
32. **Jerie P.** Milniky kardiološki terapije I. Salicylaty a aspirin. *Cas Lek Cesk* 2006;145:901-4.
33. **Lovell R.** Lord Moran's prescriptions for Churchill. *BMJ* 1995;310:1537-8.
34. **Link KP, Overman RS, Sullivan WR, Huebner CF, Scheel LD.** Studies on the hemorrhagic weat clover disease: XI. Hypoprothrombinemia in the rat induced by salicylic acid. *J Biol Chem* 1943;147:463-74.
35. **Quick AJ, Clesceri L.** Influence of acetylsalicylic acid and salicylate on the coagulation of blood. *J Pharmacol Exp Ther* 1960;128:95-8.
36. **O'Brien JR.** An in-vivo trial of an anti-adhesive drug. *Thromb Diath Haemorrh* 1963;9:120-5.
37. **O'Brien JR.** Effects of salicylates on human platelets. *Lancet* 1968;291:779-83.
38. **Weiss HJ, Aledort LM, Kochwa S.** The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets in man. *J Clin Invest* 1968;47:2169-80.
39. **This Week's Citation Classic.** *Current Contents* 1980;(51):150. <http://garfield.library.upenn.edu/classics1980/A1980KT03200001.pdf> (10. 11. 2009.).
40. **Elwood P.** The first randomised trial of aspirin for heart attack and the event of systematic overviews of trials. *The James Lind Library*. 2004. http://www.jame-slindlibrary.org/trial_records/20th_Century/1970s/bmj_1974/pe_commentary.pdf (10. 11. 2009.).
41. **Vane JR.** Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231:232-5.
42. **Vane JR.** Adventures and excursion in bioassay: the stepping stones to prostacyclin. Nobel lecture, 8 December, 1982. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1982/vane-lecture.pdf (10. 11. 2009.).
43. **Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML, et al.** A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J* 1974;1:436-40.
44. **Boston Collaborative Drug Surveillance Group.** Regular aspirin intake and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1974;1:440-3.
45. **Mehta J, Mehta P.** Status of antiplatelet drugs in coronary heart disease. *JAMA* 1979;241:2649-51.
46. **The Aspirin Myocardial Infarction Study (AMIS).** A randomized, controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA* 1980;243:661-9.
47. **Peto R, Warlow C.** Aspirin and transient ischaemic attacks. *Br Med J* 1979;2:1291-2.
48. **Doll R, Peto R.** Randomised controlled trials and retrospective controls. *Br Med J* 1980;280:44.
49. **Antiplatelet Trialists' Collaboration.** Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988;296:320-31.
50. **Antithrombotic Trialists' Collaboration.** Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
51. **Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al.** Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2007;14(Suppl 2):E1-E40.
52. **U.S. Preventive Services Task Force.** Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:396-404.
53. **Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun LT, Goff DC Jr, Havas S, et al.** ACCF/AHA 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1364-405.
54. **Europsko društvo za hipertenziju, Europsko kardiološko društvo.** 2007. Smjernice za dijagnostičiranje i liječenje arterijske hipertenzije - cjeloviti tekst. Hrvatsko društvo za hipertenziju i Hrvatsko kardiološko društvo, 2007. <http://www.kardio.hr/images/stories/files/SmjerniceHipertenzija2007.pdf> (10. 11. 2009.).
55. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes - 2009. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 1:S13-S61.
56. **De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al.** Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
57. **Fuster V, Rydén LE, Cannon DS, Crijsns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al.** ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary. *Eur Heart J* 2006;27:1979-2030.
58. **Lip GYH, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Aikarsinen KJ, Cuisset T, et al.** Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. <http://www.schattauer.de/nc/de/magazine/uebersicht/zeitschriften-a-z/thrombosis-and-haemostasis/contents/archiv/issue/special/manuscript/12139/show.html> (14. 11. 2009.).
59. **Hrvatsko kardiološko društvo.** Dijagnostika i liječenje obliterirajuće aterosklerotičke bolesti donjih ekstremiteta. Hrvatsko kardiološko društvo, 2007. <http://www.kardio.hr/images/stories/files/Knjznic-blok.pdf> (14. 11. 2009.).
60. **Watson HG, Chee YL.** Aspirin and other antiplatelet drugs in the prevention of venous thromboembolism. *Blood Rev* 2008;22:107-16.
61. **Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al.** for the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009;30:2769-812.
62. **All-Attar N.** Aspirin therapy after coronary surgery. *E-journal of Cardiology Practice* 2009;9. <http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume8/Pages/aspirin-therapy-after-coronary-surgery.aspx> (10. 11. 2009.).
63. **NSTE ACS 2007.** Sažete smjernice Europskoga kardiološkog društva za dijagnostičiranje i liječenje akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije. Hrvatsko kardiološko društvo, 2008. <http://www.kardio.hr/images/stories/files/SmjerniceNSTEACS2007.pdf> (10. 11. 2009.).
64. **Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al.** for the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
65. **Ivanuša M.** Terapijski pristup akutnom infarktu miokarda u primarnoj i hitnoj medicini: iskustva stečena u Nacionalnom programu intervencijske kardiologije. *Acta Med Croatica* 2009;63:27-34.
66. **Čiček J.** Neželjene nuspojave primjene nesteroidnih antireumatika i acetilsalicilne kiseline. *Kardiolist* 2008;3:16-8.
67. **Henriksen PA, Palmer K, Boon NA.** Management of upper gastrointestinal haemorrhage complicating dual anti-platelet therapy. *QJM* 2008;101:261-7.
68. **Faxon DP, Freedman JE.** Facts and controversies of aspirin and clopidogrel therapy. *Am Heart J* 2009;157:412-22.
69. **Rao SV.** Strategies to reduce bleeding among patients with ischemic heart disease treated with antiplatelet therapies. *Am J Cardiol* 2009;104(5 Suppl):60C-3C.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prim. dr. sc. Mario Ivanuša, dr. med.
 Poliklinika za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju
 Draškovićeva 13, 10000 Zagreb
 E-mail: mivanusa@vip.hr
 Telefon: +385 1 4612 346