

מסמך עמדה

אספירין למניעה ראשונית של מחלות קרדיווסקולריות

מסמך עמדה של
האיגוד הקרדיולוגי בישראל

אוגוסט 2010



הסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף לאבטחת איכות

תוכן העניינים:

159	מבוא
159	יעילות (הפחתת תחלואה ותמותה) כנגד מחיר הדימום
162	קווי הנחיות קודמים
162	סיכום מחקרים מבוקרים ומטהאנליזות לפי אוכלוסיות בסיכון
164	המלצות ע"פ קבוצות הסיכון ומינון מומלץ
168	רשימת הספרות

חברי הועדה:

פרופ' חיים יוספי – יו"ר,

המערך הקרדיולוגי, בי"ח ברזילי

ויו"ר החוג לאפידמיולוגיה ומניעה קרדיוסקולרית של האיגוד הקרדיולוגי בישראל

פרופ' יעקב הנקין – המערך הקרדיולוגי, מרכז רפואי סורוקה

ד"ר טלי פורטר – המערך הקרדיולוגי, מרכז רפואי ע"ש רבין

למעלה מ-40 מיליון אמריקאים נוטלים אספירין למניעה ראשונית ומשנית, כמחציתם מעל גיל 65 שנה. מינון האספירין נע מ-81-325 מ"ג ביום. עד היום לא פורסמו נתונים מדוייקים על צריכת האספירין בישראל ולא נכתב נייר עמדה מסודר בנושא.

יעילות אספירין במניעת אירועים קרדיווסקולרים במניעה ראשונית:

היעילות של טיפול באספירין לצורך מניעה ראשונית של מחלות קרדיווסקולריות פרץ לתודעתנו לראשונה ב-1989 במחקר הרופאים (physician's health study)¹ בו השתתפו 22,000 רופאים אשר נטלו 325 מ"ג אספירין לסירוגין (כל יומיים) למשך 5 שנים. במחקר זה נצפתה ירידה משמעותית של 44% (OR=0.56, 0.45-0.7, P<0.0001) בתחלואה ובתמותה הלבבית, ללא שינוי בהיארעות אוטם מוחי. הירידה בתחלואה ניצפתה במשתתפים מעל גיל 50. מאז פורסמו מספר מחקרים דומים באוכלוסיות נבדקים שונות ומינוני אספירין שונים. במטאנליזה שבוצעה ע"י ה-Antithrombotic Trialists Collaboration² של 6 מחקרים גדולים מ-1988-2005, ואשר כלל 95,000 נחקרים, נמצא בנוטלי האספירין ירידה יחסית של 12% בתחלואה הקרדיווסקולרית הכללית, 18% באירועים כליליים משמעותיים ו-23% בשיעור אוטם לבבי, ללא ירידה באירועים וסקולרים מוחיים או בתמותה הקרדיווסקולרית. במונחים אבסולוטים נמצא שאספירין לעומת פלצבו הפחית את שיעור האירועים הקרדיווסקולרים ב 0.07% שנה (0.50% לעומת 0.57%) וזאת בעיקר ע"י ירידה של 0.05% בשנה (0.18% לעומת 0.23%, NNT סביב 2000) בהיארעות אוטם ללא תמותה.

לא נמצא גם הבדל בירידה היחסית בתחלואה כללית בין מחקרים של מניעה ראשונית או שניונית, אם כי ההבדל בירידה האבסולוטית (0.07% לעומת 1% לשנה) הינו גדול. לא נמצא הבדל בירידה היחסית בתחלואה בין גברים ונשים. לא נמצא גם קשר לנוכחות גורמי הסיכון העיקריים לטרשת עורקים או לסיכון האבסולוטי הכללי של הנבדקים. לאור זאת, הירידה האבסולוטית בתחלואה קרדיווסקולרית נקבע על ידי הסיכון האבסולוטי ההתחלתי של הנבדק.

כדאי להדגיש שרוב מחקרי האספירין בוצעו בתקופה שעדיין לא ניתן טיפול המוני בסטטינים וחוסמי ACE. בעידן הנוכחי, בו ניתנות תרופות אילו בשיעור גבוה במסגרת מניעה ראשונית באנשים הנמצאים בסיכון גבוה לתחלואה קרדיווסקולרית, יתכן שההשפעה המיטיבה של אספירין הינה פחותה. לאחרונה פורסמה עבודה נוספת, The Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis³ אשר בדק 3350 גברים ונשים בגיל 62 בממוצע, מתן 100 מ"ג אספירין ביום למשך 8.2 לא הראה יתרון ע"פ אי מתן בהורדת תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית.

מחיר הדימום מאספירין:

במטאנליזה הנ"ל, טיפול באספירין הגביר את שיעור הדמם המשמעותי ממערכת העיכול בסביבות 0.03% לשנה (numbers needed to harm = NNH) 3300 ואת שיעור הדמם המוחי בסביבות 0.01% לשנה. הטיפול באספירין מגביר את שיעורי הדמם בכל גיל, מין ודרגת סיכון קרדיווסקולרי, הסיכון מוגבר בנוכחות גיל גבוה (בסביבות פי 2 לכל עשור), מין זכר, עישון, סוכרת ויתר ל"ד. באנאליזה של ה-US preventive task force⁴ שיעורי הדמם הגסטרואינטסטינלי אף גבוהים יותר ותלויים בגיל (טבלה 1). למשל בנשים, בעוד שהסיכון לדמם בגילאים 60-70 עומד על 1.2 מקרים לכל 1000 מטופלות לשנה הרי שבגילאים 70-80 שיעור הדמם עולה ל 1.8 מקרים, ומעל גיל 80 ל 3 מקרים לכל 1000 מטופלות לשנה.

קווי הנחיות קודמים: (ראה טבלה מספר 2).

במהלך השנים יצאו הארגונים השונים בעולם בהמלצות לא אחידות למתן אספירין כמניעה ראשונית באנשים אתסמיניים עם או בלי גורמי סיכון שונים, כאשר חלקם הגבילו את המלצותיהם לגילאי 55-79 שנים בנשים, ולגילאי 45-79 שנים בגברים, כדלקמן:

- 1) American College of Chest Physicians Evidence-Based Practice Guidelines בשנת 2008 במינון 75-100 מ"ג ביום.
- 2) ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID use בשנת 2008 במינון לא יותר מ- 81 מ"ג ביום.
- 3) US Preventive Services Task Force Recommendation Statement בשנת 2009: המלצה לטיפול במינון 75 מ"ג ביום בקרוב, בגברים בגילים 45-79 ונשים בגילים 55-79 כאשר התועלת בהפחתת שיעורי אוטם שריר הלב גדולה מהסיכון לדמם גסטרואינטסטינלי.¹
- 4) American Heart Association בשנת 2009 במינון 75-162 מ"ג ביום.

חולי סכרת

ב- 2005 פורסם ב- Family Medicine מסמך עמדה של Nguyen וחבריו⁵ לגבי אספירין בחולים סכרתיים. קבוצה זו הדגישה את חשיבות קביעת הסיכון העתידי בטרם ההחלטה. חולה סכרת עם גורם סיכון אחד נוסף לפחות נימצא בסיכון גבוה ולכן זקוק לאספירין כמניעה.

הסיבה לכך היא שהסכרתיים מהווים קבוצה מיוחדת הנמצאת בסיכון מוגבר פי 2-3 לתחלואה ולתמותה קרדיווסקולרית, 68% מהם שבשכבת גיל 65 שנים ומעלה ימותו מסיבוכים קרדיווסקולרים, 16% ימותו מסיבוכי שבץ מוחי. עיקר הסיכון קשור כנראה בנטייה לקרישתיות יתר ובהיותם בעלי טסיות מגורות עם תפקוד אנדותל פגום. לאור הני"ל, ה-AHA המליצו על מניעה ראשונית עם אספירין במינון 75-162 מ"ג לסוכרתיים עם גורם סיכון נוסף (ספור משפחתי חיובי, יל"ד, עישון, יתר שומני הדם, אלבומינוריה). מאידך, כאשר בודקים את כל המחקרים הגדולים שדנו במניעה ראשונית בסוכרתיים (PPP DM, WHS DM, TPT DM, BMD, HOT DM, PHS DM, ETDRS,) מתברר שגם במחקרים הייעודים רק לסכרתיים, וגם בתת אוכלוסיית הסכרתיים של המחקרים בכלל האוכלוסייה, לא הראה אספירין ירידה משמעותית בתחלואה ובתמותה קרדיווסקולרית כנגד קבוצות האינבו. לאחרונה פורסמו 2 מחקרים נוספים המחזקים נתונים אילו:

1) Japanese Diabetes Trail⁶ שבדק 2359 סוכרתיים בני 30-85 שנה למשך 4.4 שנים בממוצע. לא היה יתרון לנטילת אספירין בהורדת תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית.

2) The Prevention of Progression Arterial Disease and Diabetes Trail⁷ שבדק 1276 סוכרתיים אסימפטומטיים בממוצע גיל 60 שנה למשך 7 שנים. גם כאן לא היה יתרון למתן אספירין במניעת תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית.

מטאאנליזה של כל העבודות הני"ל הדגימה ירידה של 9% בתמותה ובתחלואה קרדיאלית אך ירידה זו לא הגיעה לכדי מובהקות סטטיסטית. בנוסף, טיפול באספירין הוריד את שיעור השבץ המוחי ב-15%, אך גם ירידה זו לא הגיעה למובהקות סטטיסטית. 2. מטהאנליזה נוספת של העבודות הני"ל הדגימה ירידות של 10% באירועים קרדיווסקולריים, 14% באוטם שריר הלב, 17% בשבץ מוחי, ו-6% בתמותה הקרדיווסקולרית, אך גם שינויים אילו לא הגיעו לידי מובהקות סטטיסטית, למעט הירידה באוטם שריר הלב בגברים (CI 0.34-0.94, RR 0.57)³ למרות זאת, במסמך משותף של האיגוד האמריקאי לסוכרת, האיגוד האמריקאי לקרדיולוגיה וה-American

College of Cardiology הומלץ על מתן אספירין לחולי סוכרת עם גורם סיכון נוסף אחד לפחות וסיכון גלובלי מעל 10% . ניתן לחשב את הסיכון הגלובלי בחולי סוכרת באחד ממנועי החישוב הבאים :

UKPDS Risk Engine: <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/index.php>

ARIC CHD Risk Calculator: <http://www.aricnews.net/riskcalc/html/RC1.html>

American Diabetes Association Risk Assessment Tool, Diabetes PHD: <http://www.diabetes.org/phd>

ההיבט הנשי

בנשים, כמו בגברים, הסיבה הראשונה לתחלואה ותמותה הינה מחלות קרדיווסקולריות. מעל גיל 40 אחת מכל 2 נשים תמות מסיבה זו.

קיימת שונות אפידמיולוגית מגדרית בהתבטאות המחלה הטרשתית :

לגברים סיכון מוגבר יותר למחלה לבבית, והסתמנות המחלה הינה בגיל צעיר יותר בכעשר שנים מאשר בנשים.

בנשים היארעות אירוע מוחית גבוהה מאשר אוטם שריר הלב (ביחס של 1.4/1) וקטלני יותר (20%).

יותר גברים עוברים באופן מוחלט אירוע מוחי, אך בגילאים 55-75 הסיכון המשוער לאירוע מוחי לשארית החיים גבוה יותר בנשים (17% נשים מול 13% גברים בהתאמה).

ב-2005 פורסם ב-NEJM⁸ מחקר מבוקר כפול סמיות, ה-WHS, שכלל כ-40,000 נשים. המשתתפות טופלו ב-100 מ"ג אספירין מול פלצבו כשהתרופה ניתנה לסירוגין (יום כן, יום לא). משך המעקב הממוצע היה 10.1 שנים. במחקר נצפתה ירידה משמעותית בהיארעות אירועים מוחיים, בעיקר על רקע איסכמי, במטופלות באספירין (relative risk [RR], 0.83; 95% CI, 0.69 to 0.99). עיקר התועלת נצפתה בנשים מעל גיל 65. טיפול באספירין לא הביא לירידה בהיארעות אוטם שריר הלב, מוות לבבי או מוות מכל סיבה.

שנה לאחר מכן פורסמה ב-JAMA⁹ מטא אנליזה שכללה 6 עבודות (3 מהן מבוקרות, לרבות ה-WHS) במניעה

ראשונית בנשים בגילאי 55-61.5. נמצא כי הטיפול באספירין הוריד בצורה משמעותית אירועים מוחיים

איסכמיים (OR= 0.76; CI, 0.63 to 0.93), אך לא נמצאה השפעה על היארעות תמותה או אוטם שריר הלב.

לאחרונה פורסמה מטא אנליזה נוספת ב-LANCET, אודות טיפול מניעתי במינון אספירין נמוך ב-95000 איש בסיכון נמוך-בינוני. נמצאה ירידה כללית של 12% באירועים קרדיווסקולריים. עיקר הירידה בסיכון יוחס לירידה בהתקפי לב לא קטלניים. לא נצפתה ירידה משמעותית בשיעור אירוע מוחי או תמותה. באנליזה זו הוטל ספק במשמעות הטיפול באספירין כטיפול מניעתי ראשוני הן בגברים והן בנשים.

ע"פ כל העדויות הקיימות (הני"ל וכן ¹⁰⁻²⁰) אין להמליץ על מתן אספירין לכלל האוכלוסיה הבוגרת באופן שגרתי. יש לנסות ולאמוד פרטנית את סיכוייו של כל מטופל לתחלואה קרדיוסקולרית כנגד סכנות הדמם (ראה טבלה מספר 1). באופן כללי, הגישה למתן אספירין במסגרת מניעה ראשונית של מחלות קרדיוסקולריות דומה לגישה לטיפול באוכלוסיה זו בסטטינים.²¹

1) אוכלוסיה בסיכון גבוה - מעל 20% לתחלואה ולתמותה קרדיוסקולרית ב-10 שנים לפי Framingham, או מעל 5% תמותה לפי ה-Score האירופאי):

הגיוי לתת אספירין לאוכלוסיה זו, כל עוד אינם בסיכון מוגבר לדמם ממערכת העיכול ולא חייבים בנטילה קבועה של NSAID. רוב חולי הסכרת נכנסים לקטגוריה זו, בעיקר גברים מעל גיל 50 ונשים מעל גיל 60 שנים בנוכחות גורם סיכון נוסף אחד לפחות.

(ACCF/AHA class IIa Level of Evidence B)

2) אוכלוסיה בסיכון ביניים - 10-20% לתחלואה ולתמותה קרדיוסקולרית ב-10 שנים לפי Framingham, ו/או 2-5% תמותה לפי ה-Score האירופאי):

ניתן לשקול מתן אספירין באוכלוסיה זו בהיעדר סיכון מוגבר לדמם, בעיקר בנוכחות סמנים נוספים לסיכון קרדיוסקולרי מוגבר כגון סיפור משפחתי של CHD בגיל צעיר, קיום התסמונת המטבולית, עדות לדלקת כרונית ו/או עדות לטרשת עורקים בבדיקות הדמיה.

(ACCF/AHA class IIb Level of Evidence C)

יודגש: מגיל 80 ומעלה הנתונים בספרות פחות החלטיים וסיכון הדמם עולה. לפיכך יש לנהוג בזהירות יתר.

3) לאוכלוסיה בסיכון נמוך:

לא מומלץ לתת אספירין לאוכלוסיה שבסיכון נמוך (סיכון שמתחת ל-10% לתחלואה ולתמותה קרדיוסקולרית ב-10 שנים לפי Framingham), בעיקר באנשים צעירים.

(ACCF/AHA class III Level of Evidence C).

4) הנחיות פרטניות לנשים

על פי הקווים המנחים של AHA, למניעה ראשונית בנשים, על נשים בסיכון גבוה על פי מדד פרמינגהם, לקבל אספירין (CLASS 1).

לכל אלה שאינן בסיכון גבוה, ההמלצה הינה **לשקול** מתן אספירין רק כאשר מדובר בנשים מעל גיל 65, עם ערכי לחץ הדם מאוזנים, ובתנאי שהסיכון הפרטני לאירוע מוחי או התקף לב, עולה על הסיכון לדמם דרכי עיכול. (CALSS IIA).

בנשים מתחת לגיל 65, שאינן בסיכון גבוה, ההתוויה יורדת ל**IIb**.

מינון

מינון אספירין כטיפול למניעה ראשונית גם בגברים וגם בנשים אינו ברור. קיימים דיווחים על יעילות טיפול יומי במינונים של 75-100 מג ליום, כמו גם יעילות בטיפול במינונים שבין 75-325 מג לסירוגין בכל יומיים.

כיוון שיעילות המינון נמוך זהה למינון הגבוה, ומאידך הסיכון לדמם הינו תלוי מינון, המלצתנו להסתפק במינון הנמוך, **דהיינו: 75-100 מ"ג ביום**.²²

הערה:

טיפול ב-Proton Pump inhibitors (PPI'S) מוריד מעט סיכון הדימום שתואר לעיל, אך עדיין אין הנחיות שטיפול קבוע בהם מספק Cost effectiveness (יחס עלות-תועלת) גבוה דיו ע"מ להשתמש בהם באופן שגרתי. זהו פעיל בהליקובקטר פילורי מגביר הסיכון לדמם. לפיכך, במקרים אלו (זיהום פעיל), מומלץ לשקול טיפול להכחדת החיידק לפני/במקביל לטיפול באספירין.

Figure 2. Estimated MIs prevented and estimated harms of using aspirin for 10 years in a hypothetical cohort of 1000 men.

As indicated, the estimated number of MIs prevented varies with 10-year CHD risk. The estimated harms of using aspirin vary with age. Therefore, both 10-year CHD risk and age must be considered when determining whether the potential harms of aspirin use outweigh the potential benefit in terms of MIs prevented. The shaded areas indicate the combinations of 10-year CHD risk and age for which the number of harms (GI bleeding and hemorrhagic stroke) are greater than or approximately equal to the number of MIs prevented.*

Variable	Estimated MIs Prevented (per 1000 Men), <i>n</i>		
	Age 45–59 Years	Age 60–69 Years	Age 70–79 Years
10-year CHD risk			
1%	3.2	3.2	3.2
2%	6.4	6.4	6.4
3%	9.6	9.6	9.6
4%	12.8	12.8	12.8
5%	16	16	16
6%	19.2	19.2	19.2
7%	22.4	22.4	22.4
8%	25.6	25.6	25.6
9%	28.8	28.8	28.8
10%	32	32	32
11%	35.2	35.2	35.2
12%	38.4	38.4	38.4
13%	41.6	41.6	41.6
14%	44.8	44.8	44.8
15%	48	48	48
16%	51.2	51.2	51.2
17%	54.4	54.4	54.4
18%	57.6	57.6	57.6
19%	60.8	60.8	60.8
20%	64	64	64
	Estimated Harms, <i>n</i>		
Type of event			
GI bleeding	8	24	36
Hemorrhagic stroke	1	1	1

<p>Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: An Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force</p>	<p><i>Annals of Internal Medicine</i> March 17, 2009 vol. 150 no. 6 405-410</p>	<p>Encourage men age 45 to 79 years to use aspirin when the potential benefit of a reduction in myocardial infarctions outweighs the potential harm of an increase in gastrointestinal hemorrhage. (A recommendation)</p> <p>Encourage women age 55 to 79 years to use aspirin when the potential benefit of a reduction in ischemic strokes outweighs the potential harm of an increase in gastrointestinal hemorrhage. (A recommendation)</p> <p>Evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of aspirin for cardiovascular disease prevention in men and women 80 years or older. (I statement)</p> <p>Do not encourage aspirin use for cardiovascular disease prevention in women younger than 55 years and in men younger than 45 years. (D recommendation)</p>
<p>ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use</p>	<p><i>Circulation</i>. 2008;118:1894-1909</p>	<p>For patients at risk of adverse events, gastroprotection should be prescribed. The risk of upper gastrointestinal event, increases with ASA dose escalation; thus, for the chronic phase of therapy, doses greater than 81 mg should not be routinely prescribed</p>
<p>The Primary and Secondary Prevention of Coronary Artery Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)</p>	<p><i>CHEST</i> June 2008 vol. 133 no. 6 suppl 776S-814S</p>	<p>For patients with at least moderate risk for a coronary event (based on age and cardiac risk factor profile with a 10-year risk of a cardiac event of > 10%), we recommend 75-100 mg/d of aspirin over either no antithrombotic therapy or VKA (Grade 2A).</p> <p>For women < 65 years of age who are at risk for an ischemic stroke, and in whom the concomitant risk of major bleeding is low, we suggest aspirin at a dose of 75-100 mg/d over no aspirin therapy (Grade 2A).</p> <p>For women > 65 years of age at risk for ischemic stroke or MI, and in whom the concomitant risk of major bleeding is low, we suggest aspirin at a dose of 75-100 mg/d over no aspirin therapy (Grade 2B).</p>
<p>ADA/AHA/ACCF Scientific Statement Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes</p>	<p><i>Circulation</i>. 2010;121:2694-2701</p>	<p>Low-dose (75-162 mg/d) aspirin use for prevention is reasonable for adults with diabetes and no previous history of vascular disease who are at increased CVD risk (10 year risk of CVD events over 10%) and who are not at increased risk for bleeding. (ACCF/AHA Class IIa, Level of Evidence: B) (ADA Level of Evidence: C)</p> <p>Aspirin should not be recommended for CVD prevention for adults with diabetes at low CVD risk (men under age 50 years and women under 60 years with no major additional CVD risk factors; 10-year CVD risk under 5%) (ACCF/AHA Class III, Level of Evidence: C) (ADA Level of Evidence: C)</p> <p>Low-dose (75-162 mg/d) aspirin use for prevention might be considered for those with diabetes at intermediate CVD risk (younger patients with 1 or more risk factors, or older patients with no risk factors, or patients with 10-year CVD risk of 5-10%). (ACCF/AHA Class IIb, Level of Evidence: C) (ADA Level of Evidence: C)</p>

-
- 1) Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report of the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med.* 1989;321:129-135.
 - 2) Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849-1860.
 - 3) Fowkes G. Aspirin for asymptomatic atherosclerosis trial. Presented at European Society of Cardiology 2009 Congress, August 30, 2009, Barcelona, Spain.
 - 4) US 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.
 - 5) Nguyen KX; Marinac JS., Pharm D et al. Aspirin for Primary Prevention in Patients With Diabetes Mellitus. *Fam Med* 2005;37(2):112-7.
 - 6) Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2008;300:2134-2141.
 - 7) Belch J, MacCuish A, Campbell I et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ.* 2008;337:a1840.
 - 8) Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352:1293-304.
 - 9) Berger JS, Roncaglioni MC, Fausto A et al. Meta-analysis of randomized controlled trials events in women and men: A Sex-Specific Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular. *JAMA.* 2006;295(3):306-313.
 - 10) Hiatt WR. Aspirin for prevention of cardiovascular events. *BMJ.* 2008;337:a1806.
 - 11) Dalen JE. Aspirin for the prevention of Stroke and Myocardial Infarction; Ineffective or wrong dose? *The Amer Jou of Med* 2010;123(2); 101-102.
 - 12) Pignone M, Alberts MJ., Colwell JA et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. *JACC* 2010; 55.

-
- 13) Gerald F, Fowkes R, Jacqueline F et al. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010;303(9):841-848.
 - 14) Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373(9678):1849-60.
 - 15) Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. U.S. Preventive Services Task Force. *Ann of Int Med* 2009 (150) 6 396-404.
 - 16) Stone K, Taubert A et al, for the Expert Panel/Writing Group 2007 Update –Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: *Circulation* 2007; 115;1481-1501.
 - 17) Wood S. Mounting debate over aspirin use in primary prevention should prompt new talks with patients. *The heart.org* December 13, 2009.
 - 18) Helen Barnett. Don't use aspirin for primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ* 2010;340:c1805.
 - 19) Berardis GD, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;339:1235-38.
 - 20) Pignone M, Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes A Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation *Circulation* published online May 27, 2010.
 - 21) מניעה וטיפול בטרשת עורקים ובמחלות כלי דם. מסמך עמדה של האיגודים המקצועיים בישראל. ראה ניירות עמדה באתר האגוד הקרדיולוגי בישראל, שנת 2010.
 - 22) Campbell CL, Smyth S, Montalescot G et al.. Aspirin Dose for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *JAMA*. 2007;297:2018-2024.