

מסמך עמדה

אספירין למניעה ראשונית של מחלות קרדיו-וסקולאריות

מסמך עמדה של:
האיגוד הקרדיולוגי בישראל



2004



ההסתדרות הרפואית בישראל
האגף למדיניות רפואית

55	תמצית
56	רקע
56	שיטה
57	תוצאות
58	בטיחות אספירין
59	שיקולי יעילות ובטיחות
60	מגבלות הסקירה
61	מסקנות
61	ספרות

אספירין עבור מניעה ראשונית של מחלות קרדיו-וסקולאריות

תמצית

רקע: המחלות הקרדיו-וסקולריות (מחלת לב כלילית, שבץ מוחי, ומחלה עורקית פריפרית) מהוות את הסיבה הנפוצה ביותר לתחלואה ותמותה בעולם המערבי. הטפול באספירין למניעה שניונית אינו שנוי במחלוקת. מאידך, אין הסכמה מלאה לגבי ההתוויות לשימוש באספירין או תרופות מעכבות טסיות אחרות כמניעה ראשונית.

מטרת הועדה: לבחון את התועלת לעומת הנזק הכרוך בטיפול באספירין למניעה ראשונית, מתוך מגמה לגבש המלצות לגבי התוויות ומינון אספירין במניעה ראשונית של טרשת העורקים ומחלות קרדיו-וסקולריות.

שיטה: סקירת ספרות העוסקת במחקרים קליניים אקראיים בתחום הנ"ל שנמשכו למעלה מ-12 חודש. בנוסף נסקרו מחקרים שעסקו בטיפול באספירין לפרק זמן כני"ל, ובחנו את בטיחות השימוש באספירין תוך דגש על סיבוכי דמם (במיוחד דמם תוך מוחי, ודימום למערכת העיכול).

תוצאות: אספירין **כמניעה ראשונית** מפחית באופן יחסי את שכיחות האירועים כדלהלן:

- אירועים קרדיו-וסקולריים ב-15% (רווח בר-סמך 95% הנו 6% עד 22%)
- אוטם שריר הלב ב-30% (רווח בר סמך 95% 21% עד 38%), אספירין איננו מפחית באופן משמעותי תמותה (6% רווח בר-סמך 95% הנו 9% (-) עד 24%).
- אספירין הגדיל יחסית את שיעור סיבוכי הדמם ב-69% (רווח בר סמך 95% 38% עד 107%) ובעיקר דימום למערכת העיכול ולמוח.
- ההגדלה המוחלטת של שכיחות הדימום התוך-מוחי, כמעט זהה במחקרים למניעה ראשונית ושניונית ועומדת על כ-0.01% לשנה.
- התועלת המוחלטת במניעת התקפי לב במניעה שניונית כפולה מזו של מניעה ראשונית. (1.37% מול 0.67% לשנה).

מסקנות:

- הטיפול באספירין למניעה ראשונית מומלץ כאשר הסיכון לאירוע כלילי $< 1.5\%$ לשנה ואין התוויות נגד לשימוש באספירין.
- כאשר הסיכון הכלילי הנו בין 0.5 ל-1.5% לשנה התועלת מועטה אך ניתן לשקול מתן אספירין.
- הטיפול איננו מומלץ בסיכון לאירוע כלילי $> 0.5\%$ לשנה.
- המינון המומלץ של אספירין עם צפוי להגנה על מערכת העיכול 75-100 מ"ג ליום.

במקביל להתקדמות הניכרת שנצפתה בעשורים האחרונים בטיפול במחלת לב כלילית ואוטם שריר הלב, חל שיפור ניכר בהבנה של התהליכים הגורמים לטרשת העורקים, וליכולתנו להשפיע על קצב התפתחות המחלה וסיבוכיה. באופן מסורתי המניעה הראשונית מוגדרת כפעולות הנעשות לצורך מניעת מחלה או סיבוכיה לפני שהמחלה התפתחה (עפ"ר בטרם יהיה למחלה ביטוי קליני כלשהוא), בעוד שהמניעה השניונית מוגדרת כגילוי וטיפול במחלה בשלביה המוקדמים מתוך מגמה להפחית את התקדמותה ולמזער את סיבוכיה, או למזער את שיעור האירועים החוזרים לאחר ההופעה הקלינית של המחלה. לאור שיפור ביכולת לגלות מחלה טרשתית בשלביה התת-קליניים באופן לא פולשני, מטשטשים הגבולות שבין מניעה ראשונית לשניונית. בעבודתנו השגרתית אנו נתקלים באוכלוסייה הולכת וגדלה של חולים עם טרשת קשה, נטולת כל ביטוי קליני. חולים אלו "נופלים בין ההגדרות" של מניעה שניונית וראשונית. לכן מסמך זה הן במניעה ראשונית, עוסק בהגדרות "הסטוריות", על סמך מחקרים "היסטוריים" של הניסיון למנוע סיבוכי הטרשת בכלל, והטרשת הכלילית בפרט.

בסקירה נרחבת של מחקרים אשר בדקו את השימוש באספירין במניעה שניונית¹ נמצא שאספירין מפחית את הסיכון היחסי לאוטם ב-34%, לשבץ מוחי ב-31%, לאירוע קרדיו-וסקולרי ב-27%, ולמוות קרדיו-וסקולרי ב-18%. עד כה פורסמו 5 מחקרים אשר בדקו את יעילות האספירין במניעה ראשונית.^{2,3,4,5,6} ההפחתה היחסית בתחלואה קרדיו-וסקולרית המיוחסת לאספירין נראית קבועה ללא קשר למידת הסיכון הקרדיו-וסקולרי. לכן הפחתת הסיכון המוחלט תלויה כמובן בסיכון האישי של כל מטופל. סיכון זה⁷ ניתן לחישוב בעזרת טבלאות סיכון שפורסמו בספרות המקצועית ובאתרי האינטרנט של הארגונים הקרדיולוגיים האמריקאים,⁸ אך צריך לקחת בחשבון שדיוק הנוסחאות לגבי חישוב הסיכון באוכלוסיית ארצנו טרם הוכחה. השימוש באספירין כרוך בשכיחות יתר של דימומים, שחלקם מסכני חיים. הסיכון לדימום משמעותי (דמום מסכן חיים, כרוך בעירו מוצרי דם או ניתוח, או דמם תוך-מוחי)⁹ אינו קשור כלל לסיכון הקרדיו-וסקולרי. לכן האיזון שבין תועלת לנזק במתן אספירין קשור למידת הסיכון הקרדיו-וסקולרי.

מטרת הועדה הינה לסקור את הספרות העוסקת במתן אספירין לצורכי מניעה ראשונית של מחלות קרדיווסקולריות ולגבש עמדה לגבי האינדיקציות לטיפול באספירין במסגרת מניעה ראשונית, באמצעות הגדרת סף הסיכון הקרדיו-וסקולרי שמעליו יש הצדקה למניעה ראשונית ע"י שימוש באספירין.

בנוסף שמה לה הועדה למטרה להגדיר את המינן המומלץ של אספירין למניעה ראשונית. לבסוף תתיחס הועדה להגדרת הסיכון הפרטני בנטילה כרונית של אספירין.

שיטה:

יעילות האספירין נקבעה באמצעות סקירה של 5 המחקרים הגדולים שבדקו טיפול באספירין במניעה ראשונית, בעוד **שבטיחות** הטיפול באספירין נקבעה ע"י סקירת כלל המחקרים שעסקו בנטילה כרונית של אספירין.

מאפייני המחקרים העוסקים במניעה ראשונית בעזרת אספירין ואיכותם (טבלה 1):

טבלה 1 מציגה את מאפייני המחקרים השונים העוסקים במניעה ראשונית ע"י אספירין. יש חוסר ייצוג לנשים. רוב המטופלים נמצאים עם לחצי-דם מתונים בלבד ומטופלים היטב. המחקרים נמשכו בממוצע בין 3.6 ל-6.8 שנים. הן כללו ככלל אוכלוסייה בסיכון נמוך-מתון (סיכון שנתי לאירוע כלילי בין 1.24%-0.43). כמו כן בלט אחוז נמוך של חולי סכרת. שעמד על 2% בשלושת המחקרים היותר גדולים.

טבלה 1: איכות ואיפיוני המחקרים של מניעה ראשונית עם אספירין.

Variable	BMD ⁵	PHS ²	TPT ³	HOT ⁴	PPP ⁶
Year/country	88-UK	89-USA	98-UK	98-world	01-Italy
Duration (years)	5.8	5	6.8	3.8	3.6
Patients (% men)	5139(100)	22071(100)	2540(100)	18790(53)	4495(43)
Aspirin dose (mg/day)	500	162.6	75	75	100
Other randomized therapy	None	β-carotene	Warfarin**	Hypertension drugs	Vitamin E
Patients	physicians	physicians	High risk	DBP 100-115	> 1 risk factor
Quality	Fair*	Good	Good	Good	Fair*
Mean age (range)	NA(50-78)	53 (40-84)	57 (45-69)	61.5 (50-80)	NA
Lost to follow up (%)	< 1%	< 1%	< 1%	2.6%	7.7%
Crossover (A/P)	39/11	14	NA [#]	NA	19/7
Diabetes mellitus	2%	2%	2%	8%	17%
Odds ratio (95%CI)	0.96	0.61	.76	0.64	0.75
Cardiac death or infarct	(.73-1.24)	(.50-.74)	(.57-.85)	(.49-.85)	(.45-1.26)
Absolute Risk reduction	0.04	0.19	0.27	0.13	0.10

* ללא פלאצבו או הסמיה.

** מטופלי וארפארין לא נכללו באנליזה

50% מהחולים הפסיקו את השתתפותם במחקר ללא כל הבהרה (בשתי זרועות הטיפול).

תועלת מאספירין (טבלה 2)

התוצאות המדווחות בטבלה משקפות מטה-אנליזה שבוצעה ע"י היידן.¹⁰

השפעת אספירין על מחלות לב כליליות: רוב המחקרים מצביעים על מגמה להפחתת אירועים כליליים שהוגדרו כאוטם שריר הלב או "מוות כלילי" (הכולל אוטם שריר הלב ממית או מוות לבבי פתאומי) בחולים שטופלו באספירין. חריג הנו מחקר הרופאים הבריטי שלא הראה תועלת כלשהי מטיפול באספירין.

הירידה היחסית הממוצעת באירועים לבביים עומדת על 28% (נעה בין 4% לבין 36% במחקרים השונים).

הירידה המוחלטת במספר האירועים הכלילים נעה בין 0.04 ל-0.27 בתקופת הטיפול (3.6 עד 6.8 שנים). בשני מחקרים^{2,3} נצפתה מגמה לעליה במוות לבבי פתאומי בקבוצת האספירין, שלא הגיעה לכדי מובהקות סטטיסטית. מכיוון שמדובר במניעה ראשונית, התמותה ממחלת לב כלילית היתה נמוכה למדי בקבוצות הביקורת (0.15-2.7% במחקרים השונים) למרות נטייה להפחתת התמותה הכלילית (סיכון יחסי 0.87) מגמה זאת לא הגיעה לכדי מובהקות סטטיסטית. (רבי"ס 95% 0.7-1.09).

השפעת אספירין על שבץ מוחי: מידע ממחקרים של מניעה שניונית מצביעים על כך שאספירין מפחית את שיעור השבץ המוחי על רקע איסכמי, אך מעלה את שכיחותו של שבץ מוחי על רקע דימום תוך-מוחי. לכן השפעת אספירין על הסיכון

לשבץ מוחי תלויה בסיכון האישי לפתח כל אחד מסוגי השבץ המוחי. שעורי השבץ המוחי היו יחסית נמוכים (> 2% לחמש שנים) בכל חמשת המחקרים, והטיפול באספירין לא הביא לתועלת המגיעה לכדי מובהקות סטטיסטית בנפרד, או בסיכום כלל המחקרים (סיכון יחסי 1.02).

השפעות אספירין על תמותה כללית: שיעור התמותה ב-5 שנים נע בין 2%-10% במחקרים השונים. מסתמנת מגמה להפחתת תמותה (סיכון יחסי 0.93 עם רב"ס 0.84-1.02) שאיננה מגיעה לכדי מובהקות סטטיסטית בפרק זמן של 3-7 שנים.

תת קבוצות: מכיוון שרוב המטופלים במחקרים הני"ל היו גברים בגיל העמידה עם סיכון קרדיו-וסקולרי מתון, יש צורך לנהוג בזהירות כאשר אנו עורכים אנליזות משנה שלא הוגדרו מראש ביעדי המחקר. אנליזות משנה מראות¹¹ שונות רבה בתועלת מאספירין ע"פ לחץ דם סיסטולי, גיל, כולסטרול; אך גורמי סיכון אלו אינם משפיעים באופן אחיד בכל המחקרים. גיל: ברוב המחקרים נראתה תועלת בכל קשת הגילים שטופלו. רק במחקר אחד³, נראתה פחות תועלת באוכלוסייה הקשישה.

מין: רק שני מחקרים הכלילו נשים. במחקר אחד⁸ נצפתה בנשים תועלת דומה לזו של גברים, ואילו במחקר שני⁴ לא נצפתה התועלת הני"ל.

סכרת: מתקבל הרושם ממחקרים אלו וגם מעבודות אחרות¹² שהחולים הסכרתיים נהנים במיוחד ממניעה ראשונית, קרוב לוודאי עקב הסיכון היחסי המוגבר של קבוצה זו לתחלואה ותמותה ממצלות קרדיוסקולריות.

יתר לחץ דם: חולים עם יתר לחץ דם מאוזן נהנים מהטיפול באספירין⁴, אך יתכן שההשפעה המיטיבה ממותנת כאשר לחץ הדם אינו מאוזן (לחץ דם סיסטולי < 150)² עקב הסיכון המוגבר לדמם תוך-מוחי.

תועלת נוספת: תועלת בהפחתת סימפטומים של תסמונות כליליות יציבות וחריפות, אירועים איסכמיים מוחיים חולפים, או שכיחות אשפוזים, ושימוש באמצעים רפואיים לא נבחנו במחקרים הני"ל.

בטיחות אספירין

דימום תוך מוחי: נתגלתה מגמה מעורבת במחקרים השונים, כאשר בחלקם נצפתה שכיחות יתר של דמם תוך-מוחי (שנעה בין 0.05-0.2 דימומים עבור 1000 שנות חולה) ובחלקם נצפו פחות דימומים. שלוש אנליזות שבדקו את השכיחות של דימומים מוחיים בחולים המקבלים אספירין כמניעה ראשונית מצאו^{15, 14, 13} שהסיכון היחסי הנגרם ע"י נטילת אספירין הנו 1.36 (רב"ס 0.88-2.1).

באנליזה של הידן¹⁰ הארעות יתר מוחלטת של דימום תוך מוחי בנטילת אספירין עומדת על אירוע 1 לכל 10,000 שנות משתמש. למסקנות דומות מגיעה גם הרברט¹⁶ שטוענת שדימום תוך מוחי איננו משתנה בשכיחותו במניעה שניונית וראשונית ועומד על 0.01%. הי⁹ וחבריו ביצעו מתה-אנליזה של 16 מחקרים שבהם השתמשו באספירין למניעה ראשונית (2 מחקרים) ומניעה שניונית (14 מחקרים). סה"כ 55,000 חולים, שטופלו במינון יומי ממוצע של 273 מ"ג ליום אספירין, למשך תקופה ממוצעת של 37 חודשים. הגיל הממוצע 59 שנים, 86% גברים. **שכיחות יתר של דמם תוך מוחי נצפתה בשעור של 0.012%, הסיכון היחסי היה 1.84 (רב"ס 1.24-2.74).** הקשר בין סיכון היתר לדימום תוך מוחי למינון האספירין שנוי במחלוקת.

דימום למערכת העיכול: העליה המוחלטת של כל סוגי הדימום המשמעותי הייתה 0.09% לשנה (עם סיכון יחסי של 1.69 ורב"ס 1.38-2.07). אספירין היה כרוך בשכיחות יתר של דימום ממערכת העיכול בכל חמשת המחקרים של מניעה ראשונית. אנליזה קודמת²⁰ מצאה שהעליה הממוצעת המוחלטת בשכיחות דמומים משמעותיים לא תוך מוחיים היתה 0.04% לשנה. הסיכון היחסי 1.73 (עם רב"ס 95% של 1.14 עד 2.63) בוילז⁷ הראה סיכון יחסי של 1.69. סאדלו¹³ טען ששכיחות יתר יחסית של דימום משמעותי חוץ-מוחי היתה 1.7 (רב"ס 1.4-2.1) המתורגם לשכיחות יתר מוחלטת של דימום משמעותי של 0.7 מקרים לאלף שנות טיפול. רודריק¹⁷ וחבריו ביצעו סקירה סיסטמטית של 21 מחקרים של מניעה שניונית עם נוגדי טסיות. הם העריכו שהסיכון היחסי לדימום מדרכי העיכול נע בין 1.5-2, והיה גבוה יותר (אך לא הגיע למובהקות סטטיסטית) עבור מינונים העולים על 300 מ"ג אספירין ליום.

לסיכום מתקבל הרושם שהסיכון היחסי לדימום ממערכת העיכול נע בין 1.5-2, והסיכון המוחלט עומד על 0.6 מקרים ל-1000 שנות טיפול עבור גברים בגיל העמידה המקבלים מינון אספירין שאינו עולה על 100 מ"ג ליום. שכיחות זו צפויה לעלות עם הגיל והמינון.

טבלה 2 : התולדות העיקריות של טיפול באספירין. [סיכון היחסי (בסוגריים רווח בר-סמך % 95)]

Variable	BMD ⁵	PHS ²	TPT ³	HOT ⁴	PPP ⁸	Average
CAD events	0.96 (0.73-1.24)	0.61 (0.50-0.74)	0.76 (0.57-1.03)	0.64 (0.49-0.85)	0.75 (0.60-0.87)	0.72 (0.60-0.87)
CAD death	0.94 (0.66-1.35)	0.64 (0.42-0.99)	1.06 (0.66-1.71)	1.00 (0.48-2.1)	0.86 (0.39-1.93)	0.87 (0.7-1.09)
Any stroke	1.17 (0.80-1.71)	1.22 (0.93-1.59)	0.69 (0.38-1.27)	0.99 (0.78-1.24)	0.68 (0.36-1.28)	1.02 (1.23-0.85)
All mortality	0.88 (0.72-1.09)	0.95 (0.79-1.15)	1.03 (0.79-1.09)	0.93 (0.79-1.09)	0.80 (0.57-1.13)	0.93 (1.02-0.84)
Intra cerebral bleed	1.08 (0.41-2.85)	1.92 (0.95-3.86)	1.51 (0.25-9.03)	0.93 (0.45-1.93)	0.67 (NA)	1.4 (0.9-2.0)
Excess GI -bleed/1000py	1.7	0.4	1.3	1.1	1.5	1/7 (1/4-2/1)

שיקולי יעילות ובטיחות

טבלה 3 מסכמת את התולדות העיקריות של טיפול באספירין עד 162 מ"ג ליממה ע"פ המידע הקיים ברשותנו. בו בזמן שהתועלת מהטיפול (מניעת התקפי לב בעיקר) תלויה מאד בסיכון הכלילי ההתחלתי, הרי שהנוקים מהטיפול אינם קשורים למידת הסיכון הכלילי. טיפול באספירין באלף חולים עם סיכון חמש-שנתי של 5% ימנע כ-14 התקפי לב (טווח שבין 6-20). מאידך טיפול באלף חולים עם סיכון חמש-שנתי של 1% יפחית רק 3 אירועים של אוטם שריר הלב (טווח 1-4). מאידך הנוק מהטיפול (שאיננו קשור בסיכון הכלילי) עומד על דימום תוך מוחי אחד וכ-3 דימומים למערכת העיכול ל-5 שנות טיפול של 1000 מטופלים.

אנליזה דומה נעשית גם על-ידי סנמוגנתן²⁰, חוקרים אלו מצאו שתוספת הסיכון של דמום, אוזנה על ידי התועלת בהפחתת תחלואה קרדיו-ואסקולרית כאשר הצפי לתחלואה קרדיו-ואסקולרית היה < 0.22% לשנה (כאשר מינון יומי של אספירין 165 מ"ג) בהסתמך על רווח בר סמך של 95% לאומדן זה הרי שבמקרה הפרטי קלושים הסיכויים שהנוק יהיה גדול מהתועלת אם מידת הסיכון לאירוע קרדיו-ואסקולרי < 0.8% לשנה, השווה לסיכון לאוטם שריר הלב < 0.6% לשנה.

בדרגת סיכון של 1.5% אירועים כליליים לשנה, מספר המטופלים לצורך הפחתת אירוע בודד בחמש שנים היה 44. המספר עולה ל-77 כאשר מפחיתים את שכיחות הדימומים המשמעותיים. כאשר הסיכון לאירוע כלילי הנו 1% מספר החולים הנדרשים לטיפול למניעת אירוע כלילי בודד ב-5 שנים עולה ל-67 ו-182 בהתאמה.

חוקרים אלו ממליצים על מניעה ראשונית עם אספירין כאשר הסיכון הלבבי לשנה < 1.5%. התועלת מזערית כאשר הסיכון השנתי > 1%, והטיפול הופך בלתי כדאי כאשר הסיכון הכלילי > 0.5% לשנה.

טבלה 3: תמצית ההשפעות של אספירין במניעה ראשונית (גברים בגיל עמידה, מינון 162 < מ"ג ליום)

סיכון תועלת מוחלטים עבור 5000 שנות טיפול	סיכון יחסי (רב"ס 95%)	
סיכון נאמד ל-5 שנים		
1% 3% 5%		
*3 (1-4)	*8 (4-12)	*14 (6-20)
	0.72 (0.60-0.87)	אוטם שריר הלב
—	0.87 (0.70-1.09)	מוות לבבי
—	1.02 (0.85-1.23)	שבץ מוחי איסכמי
—	0.93 (0.84-1.02)	תמותה כללית
1 (0-2)	1.4 (0.9-2.0)	דימום מוחי
(2-4) 3	1.7 (1.4-2.1)	דימום למערכת העיכול

* הפחתת מספר מקרי אוטם שריר הלב באופן מוחלט (עם רב"ס 95%) עבור 5000 שנות טיפול מונע ראשוני באספירין בהתאם לרמת הסיכון ל-5 שנים.

מגבלות הסקירה:

- (א) בשנים האחרונות הולכים ומטשטשים הגבולות שבין "מניעה ראשונית" לבין "מניעה שניונית". זאת בזכות יכולתנו לזהות מוקדם יותר את נוכחות המחלה (גם בהיותה אסימפטומטית) באופן עקיף ע"י אמצעי הדמיה שונים. חסרים מחקרים אשר בדקו את התועלת בטיפול באספירין באנשים עם טרשת עורקים אסימפטומטית או תת-קלינית, בעיקר לנוכח התובנה שהקשר בין פרוגנוזה לנוכחות מחלה קלינית סימפטומטית הוא רופף למדי.
- (ב) זמינותם ויעילותם של הכלים הקליניים העומדים לרשותנו לטיפול בטרשת עורקים עולים כיום לאין ערוך על האמצעים שעמדו לרשות החוקרים בעבר. יתכן מאד שאותה תועלת מזערית שנצפתה מהשימוש באספירין בעבר תתגמד עוד יותר לנוכח השימוש הנרחב בתרופות כגון סטאטינים, מעכבי אנזים הופך אנגיוטנסין, חוסמי קולטן לאנגיוטנסין-2, גלוי וטיפול מוקדם בטרשת מסובכת או בלתי יציבה, וטיפול יעיל יותר במחלה כללית פעילה.
- (ג) חישוב הסיכון האישי לפתח אירוע עתידי ע"פ נוסחאות פרמינגהאם, טבלאות שפילד, או מסמכי הארגונים הקרדיולוגיים באמריקה, הינו מכשיר בעל ערך סטטיסטי, אך ערכו הקליני מוגבל במידה מסויימת. עיקר הבעיה הנה העדר המיתאם בין האוכלוסייה המקומית לבין האוכלוסיות המקוריות שנבדקו (מבחינת המרקם הגנטי, התנאים הסביבתיים, ואפילו רמת שירותי הרפואה). יש צורך להתאים את הנוסחאות לשכיחות וחשיבות גורמי הסיכון בכל אוכלוסיה בנפרד, לזהות גורמי סיכון גנטיים, ולהכניס לשימוש סמני סיכון מהותיים, (כגון סי-ראקטיב פרוטאין) על מנת להגדיל את הערך המנבא החיובי של לוחות אלו.
- (ד) למרבה הצער ננקטה במחקרים העמדה של מינון אחיד לכל מטופל, ללא ניסיון להתאים באופן אישי את הטיפול. ללא ספק יש מטופלים שהטסיות שלהן עמידות ל-75 מ"ג אספירין. אם מנגנון עיכוב הטסיות אחראי לתועלת הנצפית, אפשר והתאמה אישית תגדיל את התועלת.
- (ה) במחקרים הני"ל לא נבדקה בקפדנות ההיענות החולים לנטילת אספירין. בנוסף לכך לא נבדקו התולדות הפרמקוקינטיות והפרמקודינמיות של נטילת אספירין... מכיוון שזהו חלק בלתי מבוטל מכל מחקר איכותי אנו תקווה שבעתיד תבחן ההיענות וההשפעות הפארמקודינמיות של הטיפול באופן יותר אוביאקטיבי.
- (ו) למרות שמספר מחקרים תיעדו שיעילות ובריאות קלופידוגרל (75 מ"ג ליום) טובה לפחות כמו של אספירין במניעה שניונית, אין מידע מספק על התועלת משימוש בקלופידוגרל במניעה ראשונית. העלות של קלופידוגרל מהווה מגבלה משמעותית לשימוש נרחב בתרופה זאת במניעה ראשונית. מאידך, יש לשקול טיפול זה בחולים עם סיכון גבוה במיוחד שאינם סובלים אספירין.

1. ההמלצה לטיפול באספירין למניעה ראשונית הינה ברת תוקף ככל שדרגת הסיכון לאירוע קרדיו-וסקולרי יותר גבוה. התועלת צפויה להיות משמעותית כאשר הסיכון המוחלט לאירוע קרדיו-וסקולרי $< 0.8\%$ לשנה, או כאשר הסיכון לאוטם שריר הלב $< 0.6\%$ לשנה. המלצתנו היא שמטופלים שהסיכון הכלילי שלהם $< 1.5\%$ לשנה יטופלו באספירין כל עוד אין התוויות נגד לטיפול. מטופלים עם סיכון כלילי $> 0.5\%$ לשנה לא יטופלו באספירין. שטח הביניים (סיכון כלילי שנתי של $0.5\%-1.5\%$) יהיו נתונים לשיקול אינדיבידואלי.
2. חישוב מידת הסיכון הכלילי תוך שימוש בטבלאות סיכון של האיגודים האמריקאים,⁸ בנוסחת פראמינגהאם¹⁸ או טבלת שפילד,¹⁹ הנו שלב חיוני בטרם מתקבלת המלצה לטיפולם למניעה ראשונית של טרשת העורקים. הערכת הסיכון באופן חצי כמותי ע"י ספירת מספר גורמי הסיכון אינה מדויקת מספיק, ועלולה להטעות. הועדה מודעת למגבלות כושר הניבוי של הסיכון הכלילי ברמה הפרטנית, וקוראת לעדכון ושיפור לוחות הסיכון הקרדיו-ואסקולרי מחד, והתאמתם לנתוני קרדיולוגיה בת זמננו.
3. מינון אספירין המומלץ הנו 75-100 מ"ג ליום. יש לשאוף להשתמש באספירין עם ציפוי המגן על הקיבה. רק במקרים בהם הסיכון הלבבי גבוה במיוחד, או אם מוכחת תנגודת לאספירין, יש מקום לשקול מינון גבוה יותר.
4. יש צורך להדגיש את החשיבות של שיתוף המטופל בהחלטה לגבי הטיפול המניעתי באספירין. המטופל חייב לקבל מהרופא את הנתונים המירביים לגבי התועלת והסיכון הכרוכים בטיפול בהתאם לנתוני האישיים, ע"מ שיוכל להחליט באופן מושכל האם ברצונו לקחת התרופה באופן קבוע.
5. הטיפול באספירין אינו יכול להוות תחליף לטיפול ואיזון אופטימלי של גורמי הסיכון לטרשת עורקים ככלל, ואיזון לחץ הדם בפרט. השימוש באספירין בא להשלים טיפולים אילו, באוכלוסיות שבהם נותר הסיכון לאירוע כלילי גבוה.

ספרות

- 1 Antiplaetlet 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 of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106
- 2 The Steering Committee of the "Physician Health Study" research group, Final report on the aspirin component of the ongoing "Physician Health Study". *N Eng J Med* 1989;321: 129-35
- 3 Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial of low intensity oral anti-coagulation with warfarin and low dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233-241.
- 4 Hansson L, Zanchetti A, Curruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood pressure control and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
- 5 Peto R, Gray R, Collins R, Whealey K, Hennekens C, Jamrozik K et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J*. 1988;296:313-6
- 6 Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95
- 7 Boissel J, Individualizing aspirin therapy for prevention of cardiovascular events. *JAMA* 1998; 280: 1949-50
- 8 Grundy SM, Pasternak R, GreenlaND p, smith S, Fuster V. AHA/ACC Scientific Statement: Assessment of Cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equation *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34:1348-1359 or www.acc.org or www.americanheart.org.
- 9 He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke : a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 1998; 280: 1930-5.
- 10 Hayden M, Pignone M, Philips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 161-172
- 11 Meade TW, Brennan PJ, on behalf of MRC General Practice Research Framework. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *Br Med J*. 2000; 321: 13-17.
- 12 EDTRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus treatment diabetic retinopathy study report. *JAMA* 1992; 268: 1292-300.

- 13 Sudlow C. Antithrombotic treatment. In: Clinical Evidence. American College of Physicians- American Society of Internal Medicine. 5th ed. London: BMJ Publishing Group; 2001.
- 14 Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son Hing M, Aspirin for primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypothesis. *Arch Neurol*. 2000; 57: 326-32.
- 15 Eidelman RS, Herbert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2006-2010
- 16 Herbert PR, Hennekens CH. An overview of 4 randomized trials of aspirin in the primary prevention of vascular disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3123-3127.
- 17 Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin : an overview of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;35:219-26.
- 18 Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF et al. Cardiovascular risk profiles. *Am Heart J*. 1991;121: 293-298.
- 19 Wallis EJ, Ramsay LE, Haq IU et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention :population validation of a new Sheffield table. *Br Med J* 2000; 320: 671-676.
- 20 Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsey LE. Aspirin for primary prevention of coronary artery disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. *Heart* 2001; 85: 265-271.
- 21 Lauer MS. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Eng J Med*. 2002;346:1468-1474