

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Επιπολασμός προληπτικής μακροχρόνιας χρήσης ασπιρίνης σε ασθενείς που προσέρχονται στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας στην Ελλάδα

ΣΚΟΠΟΣ Η διερεύνηση της συχνότητας λήψης χαμηλής δόσης ασπιρίνης ως πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη, σε ασθενείς που προσήλθαν στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας (ΠΦΥ). **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ** Διεξήχθη μια συγχρονική μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 928 ασθενείς που προσήλθαν σε τακτικό ιατρείο στο Κέντρο Υγείας Καπανδριτίου, σε διάστημα 6 μηνών. Καταγράφηκαν τα νοσήματα από τα οποία έπασχαν και η λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή. Μελετήθηκε η σχετική συχνότητα του αριθμού των ασθενών που έκαναν μακροχρόνια λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης σε σχέση με το σύνολο των συμμετεχόντων. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Ο μέσος όρος της ηλικίας του μελετώμενου πληθυσμού ήταν τα 70,4 έτη, ενώ ποσοστό 18,1% βρέθηκε να είναι ηλικίας >80 ετών. Από το συνολικό δείγμα, ασπιρίνη λάμβανε το 14,2%, με τους ασθενείς ηλικίας >80 ετών να αποτελούν το 16,1% του σχετικού δείγματος. Το ποσοστό των ασθενών με στεφανιαία νόσο που υποβλήθηκαν σε δευτερογενή πρόληψη με ασπιρίνη ήταν 44,3%, ενώ ως πρωτογενή πρόληψη λάμβαναν μακροχρόνια ασπιρίνη οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη σε ποσοστό 14,1%, οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα λιπιδίων αίματος (11,8%) και οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση (9,7%). Οι καπνιστές αποτέλεσαν το 16,8%. Η στεφανιαία νόσος και η υπερλιπιδαιμία φάνηκαν να είναι ισχυροί προβλεπτικοί παράγοντες για λήψη ασπιρίνης (odds ratio [OR]=3,138 και OR=1,925, αντίστοιχα, $p<0,05$). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης, το ποσοστό που βρέθηκε να κάνει προληπτική, μακροχρόνια χρήση ασπιρίνης ήταν μικρό, τόσο για πρωτογενή όσο και για δευτερογενή πρόληψη, με τους γηραιότερους ασθενείς να επικρατούν, παρά το γεγονός ότι ήταν περισσότερο ευπαθείς στις ανεπιθύμητες ενέργειες της εν λόγω αγωγής. Επιβεβαιώνεται η ανάγκη της εξατομικευμένης εκτίμησης.

Η πρωτογενής πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων αποτελεί μια σημαντική προτεραιότητα σε παγκόσμιο επίπεδο. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη χρόνια χρήση χαμηλής δόσης ασπιρίνης σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο προκαλούν αντιπαράθεσεις ανάμεσα στους ερευνητές, εδώ και πολλά χρόνια. Πολλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις ανέδειξαν τόσο οφέλη όσο και κίνδυνο.¹ Γενικά, αποδεκτό είναι το γεγονός ότι η πρωτογενής πρόληψη με ημερήσια λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης λειτουργεί ως προληπτικό μέσο για το πρώτο καρδιαγγειακό συμβάν στα επόμενα 10 έτη, το οποίο ορίζεται ως μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου (ΕΜ), θάνατος από στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και θανατηφόρο ή μη αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ).²⁻⁴ Στους πρωταρχικούς παράγοντες πρόκλησης καρδιαγγειακής νόσου περιλαμβάνονται η μεγάλη ηλικία,

το ανδρικό φύλο, η φυλή, τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων αίματος, η υψηλή αρτηριακή πίεση, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα.⁵ Από τη χρήση ασπιρίνης ωφελούνται περισσότερο ασθενείς που συγκεντρώνουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου. Για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου (5% CHD [coronary heart disease] κατά Framingham risk score) καταγράφηκε ότι συνέβησαν 6 επεισόδια λιγότερα πρώτου μη θανατηφόρου εμφράγματος ανά 1.000 ασθενείς, στους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (15% CHD) 19/1.000 και 31/1.000 για τους υψηλού κινδύνου (25% CHD) ασθενείς.³ Και ενώ στις περισσότερες μελέτες η χρόνια λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης θεωρείται ως επιβαρυντικός παράγοντας για τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια² και τις αιμορραγίες του γαστρεντερικού,⁶ υπάρχει και ο αντίλογος. Συγκεκριμένα, αποδεικνύεται ότι υπάρχει όφελος στα

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(6):784-790
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2018, 35(6):784-790

Α. Παπαϊωάννου,
Α.Ε. Κωνσταντινίδη,
Δ. Αραβαντινός,
Α. Πριμικήρη,
Φ. Ασημακοπούλου,
Ζ. Μαυρομιχάλη

Κέντρο Υγείας Καπανδριτίου,
Καπανδρίτι, Αττική

The prevalence of preventive long-term aspirin use among patients attending a rural primary health care center in Greece

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ασπιρίνη
Καρδιαγγειακός κίνδυνος
Μακροχρόνια χρήση
Πρόληψη
Πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας

Υποβλήθηκε 2.10.2017

Εγκρίθηκε 26.11.2017

ισχαιμικά εγκεφαλικά συμβάντα στις γυναίκες ηλικίας >45 ετών.⁷ Στους παράγοντες κινδύνου για μείζονα αιμορραγία από τη χρήση ασπιρίνης περιλαμβάνονται, εκτός από την υψηλή δόση και τη χρόνια χορήγησή της, το ιστορικό γαστρεντερικών ελκών ή πόνου στο ανώτερο γαστρεντερικό, οι αιμορραγικές διαταραχές, η νεφρική ανεπάρκεια και η σοβαρή ηπατική νόσος. Άλλους παράγοντες αποτελούν η ταυτόχρονη χρήση αντιπηκτικών και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), η μη ελεγχόμενη υπέρταση και η θρομβοπενία.^{6,8} Παρ' όλα αυτά, η χρόνια λήψη ασπιρίνης ως προληπτικό μέσο θεωρείται ωφέλιμη επειδή τα καρδιακά συμβάντα υπερτερούν αριθμητικά έναντι των αγγειακών.⁹ Όσον αφορά στη χρήση της στη δευτερογενή πρόληψη, υπάρχει σαφής επιβεβαίωση του οφέλους από κλινικές μελέτες.¹⁰ Πρόσφατα, η επιστημονική κοινότητα στράφηκε στην ανακάλυψη της σχέσης συσχέτισης των ΜΣΑΦ, όπως και της ασπιρίνης, και της προστατευτικής δράσης σε νεοπλασματικές εξεργασίες, κυρίως του παχέος εντέρου.^{11,12} Η πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου σχετίζεται άμεσα με το συνολικό όφελος της χρήσης ασπιρίνης για την υγεία, παρ' όλο που το όφελος αυτό δεν είναι εμφανές τα πρώτα 10 έτη της λήψης.¹³ Σε πρόσφατη μελέτη αναδείχθηκε η προστατευτική δράση της ασπιρίνης σε ασθενείς με καρκίνο μαστού.¹⁴

Η χρήση ασπιρίνης ποικίλλει από χώρα σε χώρα και από ήπειρο σε ήπειρο. Στην Ευρώπη είναι μικρότερη η χρήση της (2–20%) σε σχέση με τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) (15–50%)^{15,16} και έχει κυρίως προληπτικό χαρακτήρα. Σε παγκόσμια κλίμακα, ως μέτρο πρωτογενούς πρόληψης, το ποσοστό χρόνιας χρήσης χαμηλής δόσης ασπιρίνης ανέρχεται στο 19%, ενώ ως δευτερογενούς στο 83,9%. Ως αναλγητικό χρησιμοποιείται σε ποσοστό 11%.¹⁷ Αξίζει να σημειωθεί ότι το πραγματικό ποσοστό χρήσης ασπιρίνης δεν είναι γνωστό, γεγονός που αποδίδεται στο ότι λαμβάνεται και ως παυσίπονο και αποτελεί μη απαραίτητα συνταγογραφούμενο φάρμακο, με ελεύθερη αγορά και κατανάλωση στον πληθυσμό. Αλλά και η βέλτιστη δόση ασπιρίνης για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων δεν είναι γνωστή. Μελέτες με χρήση ασπιρίνης ως μέτρο πρόληψης κατέδειξαν όφελος με ποικίλα σχήματα, όπως δόσεις 75 mg και 100 mg ημερησίως και 100 mg και 325 mg ημέρα παρά ημέρα. Μια ημερήσια δόση 75 mg φαίνεται να είναι εξ ίσου αποτελεσματική με τις υψηλότερες δόσεις. Ο κίνδυνος αιμορραγιών ενδέχεται να αυξάνει με τη δοσολογία.¹⁸

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάδειξη της συχνότητας λήψης ασπιρίνης σε ασθενείς ηλικίας >50 ετών που έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σε καπνιστές, καθώς και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, που προσέρχονταν στη πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας (ΠΦΥ).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Διεξήχθη μια συγχρονική μελέτη. Κατά το διάστημα Ιουνίου–Δεκεμβρίου 2016 συλλέχθηκαν στοιχεία από 928 διαδοχικούς ασθενείς, ηλικίας >50 ετών, οι οποίοι έπασχαν από χρόνια νοσήματα που συνιστούν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακό συμβάν, καθώς και στεφανιαίοι ασθενείς ανεξαρτήτως ηλικίας, οι οποίοι προσήλθαν σε τακτικό ιατρείο στο Κέντρο Υγείας Καπανδριτίου, κατά τις εργάσιμες ώρες και ημέρες για τακτική παρακολούθηση. Το ιατρείο αυτό διεκπεραιώνεται από διαφορετικούς ιατρούς ειδικότητας Γενικής Ιατρικής, οπότε δεν αποτυπώθηκαν οι θεραπευτικές επιλογές ενός μόνο ιατρού. Κατατέθηκε το ερευνητικό πρωτόκολλο και ζητήθηκε η άδεια από τον συντονιστή διευθυντή του κέντρου υγείας όπου διεξήχθη η μελέτη. Η συμμετοχή των ατόμων βασίστηκε σε εθελοντική ένταξη στη μελέτη, με πληροφωρημένη συγκατάθεση, χωρίς οικονομικό κίνητρο/αποζημίωση, με δυνατότητα αποχώρησης/άρσης συναίνεσης ανά πάσα στιγμή. Κατά τη διάρκεια της έρευνας δεν διαταράχθηκε η εύρυθμη λειτουργία του ιατρείου, καθ' όλη τη διάρκεια της συλλογής των δεδομένων. Επίσης, δεν υπήρξε κάποια οικονομική επιβάρυνση για το κέντρο υγείας, τους ασθενείς και τους ασφαλιστικούς τους φορείς. Τηρήθηκε η ανωνυμία των συμμετεχόντων και η εμπιστευτικότητα των δεδομένων.

Έγινε καταγραφή των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών, των υποκείμενων νοσημάτων και της θεραπευτικής αγωγής που ελάμβαναν οι συμμετέχοντες. Τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν ήταν η ηλικία, το φύλο και οι καπνισματικές συνήθειες. Το ιατρικό ιστορικό περιλάμβανε στοιχεία για τις παθήσεις από τις οποίες έπασχαν οι προσερχόμενοι, καθώς και για τη φαρμακευτική αντιμετώπισή τους. Μελετήθηκε η λήψη ασπιρίνης σε ασθενείς που έπασχαν από ασθένειες οι οποίες συνιστούν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακό συμβάν (υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, ΣΔ), καθώς και σε ασθενείς με ΣΝ.

Ως σχετική συχνότητα λήψης ασπιρίνης ορίστηκε το ποσοστό των ασθενών που έκαναν μακροχρόνια λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης προς τον συνολικό αριθμό των προσερχομένων ασθενών της μελέτης.

Κριτήρια αποκλεισμού θεωρήθηκαν οι γλωσσικοί φραγμοί και η νοητική υστέρηση.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε με το λογισμικό πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS), έκδοση 21 (IBM, SPSS Statistics). Η προς διερεύνηση μεταβλητή ήταν η μακροχρόνια λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης. Για τις ποσοτικές μεταβλητές υπολογίστηκε ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση (standard deviation, SD). Για τις ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται οι συχνότητες (N) και οι σχετικές συχνότητες (%) των τιμών των μεταβλητών. Εφαρμόστηκε ο έλεγχος ανεξαρτησίας χ^2 (Chi-Square test) για τη διερεύνηση της ανεξαρτησίας της μεταβλητής «λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης», με καθεμιά από τις ποιοτικές μεταβλητές φύλο, ηλικιακές ομάδες, ΣΔ, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, κάπνισμα, ΣΝ, συννοσηρότητα-πολυνοσηρότητα, συγχορήγηση φαρμάκων και πλήθος επισκέψεων στο κέντρο, κατά το μελετώμενο διάστημα.

Πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση εφαρμόστηκε προκειμένου να ελεγχθεί ποιοι παράγοντες από τα κοινωνικο-δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά συσχετίζονταν με τη λήψη ασπιρίνης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με τον σχετικό λόγο (ΣΛ) και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% ΔΕ). Ως στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα θεωρήθηκαν αυτά στα οποία το παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας (p -value) ήταν $<5\%$.

Είναι πιθανό οι ασθενείς να τροποποίησαν στο μεσοδιάστημα και σε χρόνο ο οποίος δεν προσδιορίστηκε τις συμπεριφορές που δήλωσαν κατά την ένταξή τους στη μελέτη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην αναφερόμενη χρονική περίοδο αξιολογήθηκαν 928 ασθενείς. Οι ηλικίες των συμμετεχόντων ήταν 45–101 έτη (μέσος όρος: 70,40 έτη, SD: 9,541 έτη). Ο μέσος αριθμός επισκέψεων στο κέντρο υγείας για το διάστημα αυτό βρέθηκε να είναι 1,62 επισκέψεις (SD: 0,863). Ο μέσος αριθμός των συγχωρηγούμενων φαρμάκων ανά ασθενή βρέθηκε να είναι 4,32 φαρμακευτικά προϊόντα (SD: 2,824) με μέγιστο τα 20 σκευάσματα, ενώ σε ασθενείς με πολυνοσηρότητα ο μέσος αριθμός νοσημάτων ήταν 2,67 παθήσεις (SD: 1,604). Εκατόν τριάντα δύο ασθενείς (14,2%) έκαναν λήψη ασπιρίνης. Στον πίνακα 1 συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά του δείγματος που μελετήθηκε. Ανάμεσα στους συμμετέχοντες, το 48,5% ($n=450$) ήταν άνδρες.

Στον πίνακα 2 φαίνεται πώς τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού επηρέασαν τη χρήση ασπιρίνης από τους ασθενείς της μελέτης. Από τον έλεγχο ανεξαρτησίας χ^2 διαπιστώθηκε ότι η λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης δεν ήταν ανεξάρτητη του φύλου ($p<0,001$) και των επισκέψεων ανά εξάμηνο στο κέντρο ($p=0,014$).

Το κάπνισμα ($p=1,000$) και οι ηλικιακές κατηγορίες ($p=0,464$) ήταν ανεξάρτητες με τη λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης.

Στον πίνακα 3 παρουσιάζεται η λήψη ημερήσιας χαμηλής δόσης ασπιρίνης για κάθε πάθηση. Ως πρωτογενή πρόληψη, το μεγαλύτερο ποσοστό χορήγησης φάνηκε να αφορά στα άτομα με ΣΔ, σε ποσοστό 14,1% ($p=0,005$). Σχεδόν τα μισά από τα άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα έκαναν χρήση ασπιρίνης ως δευτερογενή πρόληψη ($p<0,005$). Παρατηρήθηκε άνοδος του ποσοστού των ατόμων που ελάμβαναν χαμηλή δόση ασπιρίνης όσο αυξανόταν ο αριθμός των παθήσεων, γεγονός το οποίο παρατηρήθηκε και με την αύξηση των επισκέψεων στο κέντρο.

Η λογιστική παλινδρόμηση, με τη μέθοδο της οπισθοδρομικής σταδιακής εξάλειψης (πίν. 4), έδειξε ότι ανάμεσα στους παράγοντες που προδιαθέτουν για τη χρήση ημερήσιας χαμηλής δόσης ασπιρίνης, το φύλο ($p=0,016$), η δυσλιπιδαιμία ($p<0,005$), η στεφανιαία νόσος ($p<0,005$)

Πίνακας 1. Συχνότητες των κύριων δημογραφικών και ιατρικών χαρακτηριστικών του υπό μελέτη πληθυσμού.

	n	Ποσοστό
Φύλο		
Άνδρες	450	48,5
Γυναίκες	478	51,5
Κατηγορίες ηλικίας (έτη)		
<80	760	81,9
≥80	168	18,1
Χρήση ασπιρίνης	132	14,2
Σακχαρώδης διαβήτης	231	24,9
Αρτηριακή υπέρταση	648	69,8
Δυσλιπιδαιμία	504	54,3
Καπνιστές	113	17,5
Στεφανιαία νόσος	149	16,1
Αριθμός νοσημάτων		
0–2	479	51,6
3–5	407	43,9
>6	42	4,5
Αριθμός συγχωρηγούμενων φαρμάκων		
1–4	411	45,7
4–10	458	50,9
>10	30	3,3
Επισκέψεις ανά 6μηνο		
1–2 φορές	780	84,1
3–6 φορές	148	15,9

Πίνακας 2. Σχέση χρήσης χαμηλής δόσης ασπιρίνης με δημογραφικά στοιχεία.

	n	Ποσοστό	χ^2	Τιμή p
Φύλο			20,353	<0,001
Άνδρες	88	19,6		
Γυναίκες	44	9,2		
Κατηγορίες ηλικίας (έτη)			0,574	0,464
<80	105	13,8		
≥80	27	16,1		
Επισκέψεις ανά 6μηνο			6,521	0,014
1–2 φορές	101	12,9		
3–6 φορές	31	20,9		
Καπνιστές	19	16,8	0,000	1,000

και ο αριθμός φαρμακευτικών προϊόντων ($p<0,005$) είχαν σημαντική επίδραση στην πρόβλεψη της λήψης ασπιρίνης από τους ασθενείς. Όσον αφορά στο φύλο, από τον σχετικό λόγο (odds ratio [OR]=1,818) διαπιστώθηκε ότι η σχετική πιθανότητα λήψης ασπιρίνης στους άνδρες ήταν 81,8%, μεγαλύτερη από εκείνη των γυναικών. Το 95% ΔΕ για τον

Πίνακας 3. Σχέση χρήσης χαμηλής δόσης ασπιρίνης με ιατρικά χαρακτηριστικά.

	n	Ποσοστό	χ^2	Τιμή p
Σακχαρώδης διαβήτης	24	14,1	8,937	0,005
Αρτηριακή υπέρταση	50	9,7	2,849	0,103
Δυσλιπιδαιμία	46	11,8	11,118	0,01
Στεφανιαία νόσος	66	44,3	131,555	<0,005
Αριθμός νοσημάτων			54,498	<0,005
0-2	28	6,1		
3-5	91	22,4		
>6	13	31,0		
Αριθμός συγχωρηγούμενων φαρμάκων			77,723	<0,005
1-4	14	3,4		
4-10	109	23,8		
>10	9	30,0		

Πίνακας 4. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικού μοντέλου με τους κυριότερους παράγοντες που σχετίζονται με τη λήψη ασπιρίνης, με τη μέθοδο της οπισθοδρομικής εξέλιξης.

	ΣΛ	95% ΔΕ	Τιμή p
Άνδρες	1,818	1,119-2,954	0,016
Δυσλιπιδαιμία	1,925	1,122-3,303	0,017
Στεφανιαία νόσος	3,138	1,858-5,299	<0,005
Αριθμός συγχωρηγούμενων φαρμάκων			<0,005
4-10	14,322	1,911-107,346	0,010
>10	8,513	0,953-76,070	0,055

ΣΛ: Σχετικός λόγος (odds ratio, OR), 95% ΔΕ: 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% confidence interval, 95% CI)

σχετικό λόγο του πληθυσμού (95% confidence interval, 95% CI) ήταν 1,119-2,101, άρα αναμενόταν, με εμπιστοσύνη 95%, το παραπάνω διάστημα να περιείχε τον αντίστοιχο σχετικό λόγο στον πληθυσμό.

Για τη δυσλιπιδαιμία υπό αγωγή ο σχετικός λόγος OR ήταν 1,925, συνεπώς η σχετική πιθανότητα λήψης ασπιρίνης στους ασθενείς με υπερλιπιδαιμία ήταν 92,5% μεγαλύτερη από εκείνη των ατόμων που δεν έπασχαν από υπερλιπιδαιμία. Το 95% ΔΕ για τον σχετικό λόγο του πληθυσμού (95% CI) ήταν 1,122-3,303. Ο σχετικός λόγος για τη ΣΝ ήταν (OR) 3,138. Συνεπώς, η σχετική πιθανότητα λήψης ασπιρίνης στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο ήταν 213,8% μεγαλύτερη από εκείνη των ατόμων που δεν έπασχαν από στεφανιαία νόσο. Το 95% ΔΕ για τον σχετικό λόγο του πληθυσμού (95% CI) ήταν 1,858-5,299. Άρα αναμενόταν, με εμπιστοσύνη 95%, το παραπάνω διάστημα να περιείχε τον αντίστοιχο σχετικό λόγο στον πληθυσμό.

Όσον αφορά στα συγχωρηγούμενα φάρμακα, από τον OR=14,322 των ασθενών που λάμβαναν 4-10 φαρμακευτικά προϊόντα σε σχέση με εκείνους που λάμβαναν 1-4 σκευάσματα, διαπιστώθηκε ότι η σχετική πιθανότητα λήψης ασπιρίνης των ασθενών που λάμβαναν 4-10 σκευάσματα ήταν 1.332,2% μεγαλύτερη από εκείνη των ασθενών που λάμβαναν 1-4 σκευάσματα. Το 95% ΔΕ για τον σχετικό λόγο του πληθυσμού (95% CI) ήταν 1,911-107,346. Άρα αναμενόταν, με εμπιστοσύνη 95%, το παραπάνω διάστημα να περιείχε τον αντίστοιχο σχετικό λόγο στον πληθυσμό.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ανέδειξαν ποσοστά χρήσης χαμηλής δόσης ασπιρίνης σε μακροχρόνια βάση, μικρότερα σε σχέση με εκείνα που αναφέρονται σε αντίστοιχες μελέτες όσον αφορά στην πρωτογενή πρόληψη,^{17,19} ενώ μικρότερα ή ίσα^{19,20} ποσοστά όσον αφορά στη δευτερογενή πρόληψη. Οι άνδρες ασθενείς λάμβαναν ασπιρίνη σε μεγαλύτερο ποσοστό από τις γυναίκες της μελέτης, εύρημα για το οποίο έχει γίνει αναφορά και από άλλους ερευνητές.²¹ Ένα από τα αξιοσημείωτα ευρήματα της παρούσας μελέτης ήταν ότι οι ηλικιωμένοι >80 ετών λάμβαναν ημερησίως χαμηλή δόση ασπιρίνης συχνότερα από τους νεότερους ασθενείς, χωρίς όμως να ήταν στατιστικά σημαντική η συγκεκριμένη διαφορά. Παρ' όλα αυτά, το εν λόγω γεγονός ανέδειξε μια τάση στον συγκεκριμένο πληθυσμό και αποτελεί παράδοξο φαινόμενο, γιατί οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς είναι περισσότερο ευπαθείς στις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλεί η μακροχρόνια χρήση, ακόμη και χαμηλής δόσης ασπιρίνης. Εξ άλλου, οι ενδείξεις επί του παρόντος δεν επαρκούν για την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους και βλάβης από τη χρήση ασπιρίνης για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων και νεοπλασιών σε άτομα ηλικίας >70 ετών.¹⁸

Οι ασθενείς που επισκέφθηκαν πιο συχνά το κέντρο υγείας λάμβαναν ασπιρίνη σε σχεδόν διπλάσιο ποσοστό από εκείνους με λιγότερο συχνές επισκέψεις. Το εύρημα αυτό μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι οι ασθενείς με τις περισσότερες επισκέψεις έπασχαν από περισσότερα νοσήματα και έχρηζαν ιατρικής φροντίδας και παρακολούθησης με μεγαλύτερη συχνότητα. Αυτό πιθανόν να τους κατατάσσει και σε ομάδα υψηλότερου κινδύνου.

Οι καπνιστές έκαναν χρήση ασπιρίνης σε μεγαλύτερο ποσοστό συγκριτικά με άλλες μελέτες.²¹ Παρ' όλα αυτά, από προγενέστερη μελέτη φαίνεται ότι η ανοχή στην ασπιρίνη είναι πιο συνήθης στους καπνιστές, και υπάρχει αποτυχία με τη θεραπεία της ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη.²²

Μόνο το 14% των ΣΔ ασθενών στην παρούσα μελέτη λάμβανε ασπιρίνη μακροχρόνια ως πρόληψη για καρδιαγγειακό συμβάν, καθιστώντας τους συγκεκριμένους ασθενείς

ως την ομάδα με τη μεγαλύτερη χρήση. Το ποσοστό αυτό είναι μικρότερο από το αναφερόμενο σε άλλες μελέτες,^{17,21} όπως και σε παλαιότερη μελέτη στην Ελλάδα.²³ Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία συστήνει λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 ή 2, οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ δεν διατρέχουν κίνδυνο αιμορραγίας. Δεν συνιστάται η θεραπεία με χαμηλή δόση ασπιρίνης σε άνδρες ηλικίας <50 ετών και γυναίκες <60 ετών με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.² Ωστόσο, υπάρχουν ερευνητές που δεν αποδέχονται τον προληπτικό ρόλο της ασπιρίνης σε ασθενείς με ΣΔ,^{1,3} καθώς και μελέτες στις οποίες δεν εντοπίζονται διαφορές από τη χρήση ασπιρίνης σε διαβητικούς ή μη.²⁵

Η ομάδα των ασθενών με διαταραχές των λιπιδίων αίματος βρέθηκε να είναι η δεύτερη σε σειρά ποσοστού χρήσης ασπιρίνης στην παρούσα μελέτη. Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, εξ άλλου, συστήνει τη χρήση στατινών και ασπιρίνης, δεδομένου ότι και τα δύο αποτελούν σημαντικούς παράγοντες πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου.²⁶

Οι υπερτασικοί ασθενείς, παρ' όλο που αποτέλεσαν την πολυπληθέστερη ομάδα της μελέτης, προέβαιναν στη λιγότερη χρήση ασπιρίνης. Στην εν λόγω μελέτη, η συχνότητα χρήσης ασπιρίνης αυξήθηκε αναλογικά με τον αριθμό παθήσεων που συνυπήρχαν σε κάποιον ασθενή. Στους ασθενείς του δείγματος της μελέτης, με >6 νοσήματα, το ένα άτομο στα 3 λάμβανε χαμηλή δόση ασπιρίνης μακροχρόνια, ενώ και ο αριθμός των χορηγούμενων φαρμάκων φάνηκε να είναι ένας ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας για τη λήψη της. Οι άνδρες ήταν πιο πιθανό να λάβουν ασπιρίνη είτε ως πρωτογενή είτε ως δευτερογενή πρόληψη.

Η αντιπαράθεση που υφίσταται αναφορικά με το θέμα του οφέλους ή μη από τη χρήση ασπιρίνης σε μακροχρόνια βάση έγκειται στην πληθώρα των ανεπιθύμητων ενεργειών της ασπιρίνης. Η κυριότερη από αυτές είναι ο κίνδυνος αιμορραγίας. Σε μια συγχρονική μελέτη παρατήρησης με >14.000 άτομα αναδείχθηκαν οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό λόγω της μακροχρόνιας λήψης ασπιρίνης.²⁷ Σε αυτές συμπεριλήφθηκαν η κοιλιακή δυσφορία, ο οπισθοστερνικός καύσος, το γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, το κοιλιακό άλγος, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η αιμορραγία από το γαστρεντερικό, η ατροφική γαστρίτιδα και η ναυτία. Η σημαντική αύξηση του ποσοστού των γαστρεντερικών αιμορραγιών από τη μακροχρόνια λήψη ασπιρίνης φάνηκε και σε μια μετα-ανάλυση 24 τυχαιοποιημένων μελετών.²⁵ Παρ' όλα αυτά, οι συγγραφείς της ίδιας ανάλυσης τόνισαν ότι παρά το γεγονός πως η ασπιρίνη μπορεί να προκαλέσει 2 ή 3 αιμορραγικά επεισόδια για κάθε ΕΜ που έχει προληφθεί, στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης, η αγωγή με ασπιρίνη θεωρήθηκε ωφέλιμη λόγω του ότι το ποσοστό θνητότητας από τις αιμορραγίες του γαστρεντερικού ήταν μικρότερο από εκείνο των ΕΜ.

Πρέπει να σημειωθεί ότι αυξημένα ποσοστά μαζικών ενδοκράνιων αιμορραγιών από τη λήψη ασπιρίνης έχουν αναφερθεί σε ορισμένες μελέτες.^{28,29} Σε άλλες, αντίθετα, δεν αναδείχθηκαν παρόμοια αποτελέσματα.³⁰ Επί πλέον, δεν παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά μαζικών αιμορραγιών, όταν συγκρίθηκε ένα εύρος δόσης της τάξης των 75–162,5 mg ασπιρίνης με εκείνο των 162,5–325 mg.³¹ Κατά συνέπεια, οι ιατροί πρέπει να αξιολογούν την κλινική κατάσταση και όλους τους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία, ώστε να εκτιμήσουν ορθά τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της λήψης ασπιρίνης.

Συνολικά, φαίνεται ότι το καθαρό όφελος που μπορεί να επιτευχθεί αφορά στους ενήλικες ηλικίας 50–59 ετών, οι οποίοι διατρέχουν δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο της τάξης του 10% ή μεγαλύτερο.^{4,5,18} Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία,⁴ η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία,²⁴ η Αμερικανική Εταιρεία για τα Εγκεφαλικά²⁶ και η Αμερικανική Ακαδημία Οικογενειακών Ιατρών³² συνιστούν τη χαμηλή δόση ασπιρίνης για καρδιαγγειακή προφύλαξη σε ενήλικες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο (6–10% δεκαετή κίνδυνο), ώστε τα οφέλη να υπερτερούν των κινδύνων οι οποίοι σχετίζονται με τη θεραπεία. Η Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία αναγνωρίζει ότι η μακροχρόνια, τακτική χρήση ασπιρίνης ενέχει τόσο βλάβες όσο και οφέλη για τη μείωση του κινδύνου του καρκίνου του εντέρου, αλλά δεν έχει επίσημα αναθεωρήσει τις ενδείξεις και δεν έχει εκδώσει επί του παρόντος συστάσεις για τη χρήση της ασπιρίνης ως προληπτικό μέτρο.¹³

Όσον αφορά στη σχέση κόστους-οφέλους από τη μακροχρόνια λήψη ασπιρίνης, μελέτες με μικρο-προσομοίωση σε πληθυσμούς της Αμερικής με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ανέδειξαν τη θετική συνεισφορά της χρήσης της ασπιρίνης, τόσο ως προς την υγεία, όσο και ως προς το οικονομικό όφελος.^{33,34}

Στους περιορισμούς της μελέτης μπορεί να αναφερθεί η έλλειψη δεδομένων σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία στον κάθε ασθενή.

Η παρούσα μελέτη προσέφερε νεότερα δεδομένα για τη μακροχρόνια λήψη ασπιρίνης σε πληθυσμό που αναφέρεται στην ΠΦΥ στην Ελλάδα. Ωστόσο, μια σχέση αιτίας-αιτιατού δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί μέσω του συγκεκριμένου άρθρου, καθώς οι παραπάνω μεταβλητές εξετάστηκαν συγχρονικά.

Η αξιολόγηση του κινδύνου και η ορθολογική λήψη απόφασης για σύσταση μακροχρόνιας λήψης ασπιρίνης είναι σύνθετη. Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να κατανοούν τις ενδείξεις και να εξατομικεύουν τη λήψη απόφασης για έναν συγκεκριμένο ασθενή ή μια κατάσταση. Σύμφωνα με τη United States Preventive Services Task Force (USPSTF),¹⁸ συνιστάται η έναρξη με χαμηλής δόσης ασπιρίνη για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου και

καρκίνου του παχέος εντέρου σε ενήλικες, ηλικίας >50 ετών, οι οποίοι έχουν 10% ή μεγαλύτερο δεκαετή κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, δεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, έχουν προσδόκιμο ζωής τουλάχιστον 10 έτη και είναι πρόθυμοι να λαμβάνουν χαμηλή δόση ασπιρίνης καθημερινά για 10 έτη τουλάχιστον. Για άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω, η απόφαση θα πρέπει να εξατομικεύεται. Συμπερασματικά, συστήνεται στα άτομα στα οποία η λήψη ασπιρίνης μπορεί να αποβεί περισσότερο ωφέλιμη παρά

επιβλαβής, να αρχίσουν αγωγή με χαμηλή δόση ασπιρίνης.

Υπάρχουν, ωστόσο, πολλά σημαντικά ερευνητικά κενά, τα οποία εάν καλύπτονταν, θα καθιστούσαν εφικτή την αναγνώριση πληθυσμών που ωφελούνται περισσότερο από την προληπτική χρήση ασπιρίνης. Επίσης, σημαντική θα είναι η συνεισφορά μελετών που θα διασαφηνίζουν τις τυχόν αλληλεπιδράσεις μεταξύ ασπιρίνης και λοιπών φαρμακευτικών προϊόντων.

ABSTRACT

The prevalence of preventive long-term aspirin use among patients attending a rural primary health care center in Greece

A. PAPAIOANNOU, A.E. KONSTANTINIDI, D. ARAVANTINOS, E. PRIMIKIRI,
F. ASIMAKOPOULOU, Z. MAVROMICHALI

Health Center of Kapandriti, Kapandriti, Attiki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2018, 35(6):784–790

OBJECTIVE To explore the frequency of low-dose aspirin use as a primary and secondary prevention measure, among patients attending a rural primary health care (PHC) unit in Greece. **METHOD** A cross-sectional study was performed on 928 patients who attended regular sessions at the Health Center of Kapandriti over a 6-month period. The diseases they suffered from and the medication they received were recorded. The frequency of low-dose aspirin uptake was defined as the percentage of patients taking long-term low-dose aspirin among all the participants. **RESULTS** The mean age of the study population was 70.4 years, with 18.1% being over 80 years. Of the total study sample, aspirin was taken regularly by 14.2%, and of patients aged over 80 years by 16.1%. Patients suffering from cardiovascular disease (CVD) who received aspirin for secondary prevention accounted for 44.3%. The rest were taking low-dose aspirin for primary prevention, for: Diabetes mellitus (DM) 14.1%, high blood cholesterol levels (11.8%), hypertension (9.7%) and because they were smokers (16.8%). CVD and hyperlipidemia appeared to be significant predictors for receiving aspirin, odds ratio (OR)=3.138 and OR=1.925, respectively, $p<0.05$. **CONCLUSIONS** The low-dose aspirin uptake rate of the population in the present study was low, for both primary and secondary prevention. The older patients (aged over 80 years) used aspirin more frequently, despite the fact that this age group is more vulnerable to its side effects. Individualized assessment is needed in this context.

Key words: Aspirin, Cardiovascular risk, Long-term use, Prevention, Primary health care

Βιβλιογραφία

1. RAJU NC, EIKELBOOM JW. The aspirin controversy in primary prevention. *Curr Opin Cardiol* 2012, 5:499–507
2. NOUBIAP JJ, NANSSEU JR. Are the current recommendations for the use of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease applicable in low-income countries? *Vasc Health Risk Manag* 2015, 11:503–506
3. VANDVIK PO, LINCOFF AM, GORE JM, GUTTERMAN DD, SONNENBERG FA, ALONSO-COELLO P ET AL. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012, 141(Suppl 2):e637S–e668S
4. GOFF DC Jr, LLOYD-JONES DM, BENNETT G, COADY S, D'AGOSTINO RB Sr, GIBBONS R ET AL. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014, 63:2935–2959
5. GUIRGUIS-BLAKE JM, EVANS CV, SENER CA, O'CONNOR EA, WHITLOCK EP. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016, 164:804–813
6. WHITLOCK EP, BURDA BU, WILLIAMS SB, GUIRGUIS-BLAKE JM, EVANS CV. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: A systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016, 164:826–835
7. RIDKER PM, COOK NR, LEE IM, GORDON D, GAZIANO JM, MANSON JE ET AL. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005, 352:1293–1304
8. WHITLOCK EP, WILLIAMS SB, BURDA BU, FEIGHTNER A, BEIL T. Aspirin

- use in adults: Cancer, all-cause mortality, and harms: A systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. Report no: 13-05193-EF-1. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville, MD, 2015
9. HALVORSEN S, ANDREOTTI F, TEN BERG JM, CATTANEO M, COCCHERI S, MARCHIOLI R ET AL. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: A position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014, 64:319–327
 10. COHEN AT, IMFELD S, MARKHAM J, GRANZIERA S. The use of aspirin for primary and secondary prevention in venous thromboembolism and other cardiovascular disorders. *Thromb Res* 2015, 135:217–225
 11. DIERSSEN-SOTOS T, GÓMEZ-ACEBO I, DE PEDRO M, PÉREZ-GÓMEZ B, SERVITJA S, MORENO V ET AL. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of breast cancer: The Spanish Multi-Case-control (MCC) study. *BMC Cancer* 2016, 16:660
 12. DACHINENI R, AI G, KUMAR DR, SADHU SS, TUMMALA H, BHAT GJ. Cyclin A2 and CDK2 as novel targets of aspirin and salicylic acid: A potential role in cancer prevention. *Mol Cancer Res* 2016, 14:241–252
 13. CHUBAK J, WHITLOCK EP, WILLIAMS SB, KAMINENI A, BURDA BU, BUIST DS ET AL. Aspirin for the prevention of cancer incidence and mortality: Systematic evidence reviews for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016, 164:814–825
 14. DE PEDRO M, BAEZA S, ESCUDERO MT, DIERSSEN-SOTOS T, GÓMEZ-ACEBO I, POLLÁN M ET AL. Effect of COX-2 inhibitors and other non-steroidal inflammatory drugs on breast cancer risk: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015, 149:525–536
 15. MACFARLANE TV, MACFARLANE JG. Aspirin use and risk of head and neck cancer: Evidence from the INHANCE consortium. 3rd International Conference on Epidemiology & Public Health, Valencia. *Epidemiology (Sunnyvale)* 2015, 5:3. Available at: https://www.omicsonline.org/2161-1165/2161-1165.S1.011_020.pdf
 16. STUNTZ M, BERNSTEIN B. Recent trends in the prevalence of low-dose aspirin use for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in the United States, 2012–2015. *Prev Med Rep* 2016, 5:183–186
 17. CHOOTONG R. Prevalence of aspirin prescription among type 2 diabetic patients in Songklanagarind Hospital. WONCA Congress, Copenhagen, 2016:PS1.049. Available at: <http://www.woncaeurope.org/content/ps1049prevalence-aspirin-prescription-among-type-2-diabetic-patients-songklanagarind>
 18. BIBBINS-DOMINGO K; US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016, 164:836–845
 19. BAGHERI B, MESHKINI F, DINARVAND K, ALIKHANI Z, HAYSOM M, RA-SOULI M. Life psychosocial stresses and coronary artery disease. *Int J Prev Med* 2016, 7:106
 20. SHAHAR E, FOLSOM AR, ROMM FJ, BISGARD KM, METCALF PA, CRUM L ET AL. Patterns of aspirin use in middle-aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 1996, 131:915–922
 21. ROTH GA, GILLESPIE CW, MOKDAD AA, SHEN DD, FLEMING DW, STERGACHIS A ET AL. Aspirin use and knowledge in the community: A population- and health facility based survey for measuring local health system performance. *BMC Cardiovasc Disord* 2014, 14:16
 22. SANDERSON S, EMERY J, BAGLIN T, KINMONTH AL. Narrative review: Aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2005, 142:370–380
 23. GIKAS A, SOTIROPOULOS A. Underuse of aspirin therapy among patients with type 2 diabetes mellitus attending primary care in Greece. *Eur J Gen Pract* 2004, 10:108
 24. PIGNONE M, ALBERTS MJ, COLWELL JA, CUSHMAN M, INZUCCHI SE, MUKHERJEE D ET AL. 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. *Diabetes Care* 2010, 33:1395–1402
 25. ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' (ATT) COLLABORATION; BAIGENT C, BLACKWELL L, COLLINS R, EMBERSON J, GODWIN J ET AL. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009, 373:1849–1860
 26. GOLDSTEIN LB, BUSHNELL CD, ADAMS RJ, APPEL LJ, BRAUN LT, CHATURVEDI S ET AL. Guidelines for the primary prevention of stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011, 42:517–584
 27. IKEDA Y, SHIMADA K, TERAMOTO T, UCHIYAMA S, YAMAZAKI T, OIKAWA S ET AL. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014, 312:2510–2520
 28. BERGER JS, LALA A, KRANTZ MJ, BAKER GS, HIATT WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2011, 162:115–124.e2
 29. DE BERARDIS G, LUCIANO G, D'ETTORE A, PELLEGRINI F, LEPORE V, TOGNONI G ET AL. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012, 307:2286–2294
 30. BAIGENT C, COLLINS R, APPLEBY P, PARISH S, SLEIGHT P, PETO R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Br Med J* 1998, 316:1337–1343
 31. McQUAID KR, LAINE L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006, 119:624–638
 32. AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS. Clinical preventive service recommendation: Cardiovascular disease. 2009. Available at: <http://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/cvd.html>
 33. AGUS DB, GAUDETTE É, GOLDMAN DP, MESSALI A. The long-term benefits of increased aspirin use by at-risk Americans aged 50 and older. *PLoS One* 2016, 11:e0166103
 34. MICHAUD TL, ABRAHAM J, JALAL H, LUEPKER RV, DUVAL S, HIRSCH AT. Cost-effectiveness of a statewide campaign to promote aspirin use for primary prevention of cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc* 2015, 4:p002321
- Corresponding author:*
A. Papaioannou, Health Center of Kapandriti, Grammatikogianni, 190 14 Kapandriti, Attiki, Greece
e-mail: anpapai@yahoo.com