

阿司匹林治療在初級心血管疾病預防的角色

Aspirin Therapy in Primary Cardiovascular Disease Prevention

(高醫大附設醫院心臟內科) 李文賢 醫師

今年7月份歐洲心臟學會於 Journal of the American College of Cardiology 上面刊登對於阿司匹林於初級心血管疾病預防的看法，在此節錄其重要敘述。

抗血小板藥物在降低死亡率、再發生心血管事件的好處(次級預防)與可接受出血的風險，已廣泛被許多文獻證實。然而目前抗血小板藥物在還沒有心血管事件病患(初級預防)的適應症仍不清楚。本篇文獻是由歐洲心臟學會血栓工作小組查詢 PubMed 資料庫所獲得的資料與建議，查詢的文獻包含相關臨床隨機對照研究或是薈萃分析，查詢的條件為：抗

凝血劑、阿司匹林、或抗血小板藥物，合併初級預防，合併冠狀動脈疾病、心血管疾病、周圍血管疾病、癌症、或死亡率。(表一)

評估基本風險

在初級預防心血管病患之中，評估發生心血管事件的風險與權衡抗血小板藥物的不良反應是很重要的。可用 Framingham score 與歐洲心臟學會的 SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) 來評估。Framingham score 是用來評估發生心肌梗塞與死亡的10年風險，依照分數分成低(<10%)、中(10% to 20%)、或是高

表一、選錄阿司匹林用來作為初級預防心血管疾病的臨床研究。

Trial, Year	Participants	Male, %	Mean Age, yrs	Aspirin Dose, mg	Duration of Follow-Up, yrs*	Primary Endpoint
BDT, 1988	5,139	100	63.6	500 or 300 daily	6.0	MI, stroke, or CV death
PHS, 1989	22,071	100	53.8	325 alternate day	5.02	MI, stroke, or CV death
HOT, 1998	18,790	53	61.5	75 daily	3.8	Major CV events
TPT, 1998	5,085	100	57.5	75 daily	6.4	Major coronary event
PPP, 2001	4,495	42	64.4	100 daily	3.6	MI, stroke, or CV death
WHS, 2005	39,876	0	54.6	100 alternate day	10.1	MI, stroke, or CV death
POPADAD, 2008	1,276	44	60.3	100 daily	6.7	CV death, MI, stroke, or amputation
JPAD, 2008	2,539	55	64.5	81 or 100 daily	4.37	Any atherosclerotic event
AAA, 2010	3,350	28	61.6	100 daily	8.2	Fatal or nonfatal coronary event, stroke, or revascularization

*Duration of follow-up represents median follow-up for POPADAD and JPAD, mean follow-up for the other trials.
 AAA = Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis; BDT = British Doctors Trial; CV = cardiovascular; HOT = Hypertension Optimal Treatment; JPAD = Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes; MI = myocardial infarction; PHS = Physicians Health Study; POPADAD = Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes; PPP = Primary Prevention Project; TPT = Thrombosis Prevention Trial; WHS = Women's Health Study.

(>20%) 風險。歐洲心臟學會的 SCORE 是用來評估發生致命性動脈粥狀血管事件的 10 年風險，依照分數分成低 (<1%)、中 (1% to 5%)、高 (5% to 10%)、或是非常高 ($\geq 10\%$) 風險。

阿司匹林治療在初級心血管疾病預防的角色

Anti-Thrombotic Trialists (ATT) 研究團隊於 2009 年以薈萃分析的方式探討有關阿司匹林在初級心血管預防的角色，總共收錄 6 個相關的臨床研究與包含 95,000 位病患，在 Framingham score 低度風險的族群之中，阿司匹林可以於 1,000 位患者之中，減少 6 位患者於未來 10 年罹患心肌梗塞的風險；而在 Framingham score 中度與高度風險的族群，阿司匹林可以於 1,000 位患者之中，分別減少 19 位與 31 位患者於未來 10 年罹患心肌梗塞的風險，然而這些患者的出血風險也高，因此藉由阿司匹林所獲得的初級心血管預防的好處，會因阿司匹林造成的出血風險而被抵銷，另外，阿司匹林在初級預防中風方面並無顯著成效。在死亡率方面，於 Framingham score 中度與高度風險的族群之中，阿司匹林僅於 1,000 位患者之中，減少不到 6 位患者於未來 10 年因心血管疾病而死亡的風險。另外在其他近期的臨床研究中，包含：JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes)，POPADAD (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes)、與 AAA (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis)，雖然於高風險族群的病患之中，阿司匹林可以稍微下降全死亡率 (危險比

= 0.94)，但是沒有達到顯著的統計意義。關於在無症狀的周圍血管疾病與腹部主動脈瘤患者，於最近嚴謹的研究顯示，阿司匹林並沒有辦法有效預防心血管疾病。

阿司匹林的不良反應

阿司匹林最常見的不良反應就是出血。ATT 研究團隊發現，阿司匹林增加 50% 的重大腸胃道出血與顱內出血 (危險比為 1.54，每年分別增加 0.10% 與 0.07%， $P < 0.0001$)。分別在高度風險與低度風險的族群，阿司匹林於 1,000 位患者之中，分別增加超過 22 與 4 位患者發生出血的風險，也因此在高風險族群之中，使用阿司匹林更容易發生出血的不良反應。在出血性中風方面，阿司匹林增加了出血性中風的相對危險比為 1.84，也就是阿司匹林可以於 10,000 位患者之中，增加 12 位病患發生出血性中風的危險。

阿司匹林治療在糖尿病患的初級心血管疾病預防

在近期的薈萃分析與臨床隨機對照研究顯示，尚未有心血管疾病的糖尿病患，使用阿司匹林雖然可以降低少許冠狀動脈與腦血管疾病的發生，但是這些效果並沒有達到統計學上的顯著意義。

阿司匹林治療與預防癌症

近期 Rothwell 等學者的薈萃分析顯示，因初級與次級預防心血管疾病而長期使用阿司匹林的病患，其癌症死亡的比例較低 (風險比為 0.82)，也會降低這些病人未來 5 年與 20 年

罹患腸胃道腫瘤與實質腫瘤的比例 (風險比分別為 0.66 與 0.65)。相同地, Mills 等學者的薈萃分析顯示, 因次級預防心血管疾病而長期使用低劑量阿司匹林的病患, 其癌症死亡的比例較低 (危險比為 0.77)。

阿司匹林的“淨”臨床好處

近期 Sutcliffe 等學者的薈萃分析顯示, 使用阿司匹林在初級預防心血管疾病所獲得的好處, 約略等同使用阿司匹林產生的壞處, 使用阿司匹林可以於 10,000 位患者之中, 可以避免 72 個缺血性血管事件, 但是會有 47 個重大出血事件; 相同地, 使用阿司匹林可以避免 40 個死亡事件, 但是會有 9 個出血性中風 (表二)。

表二、阿司匹林作為初級預防心血管疾病時, 每使用於 10,000 病患所獲得的好處與壞處。

TABLE 2 Number of Events Averted or Incurred Should 10,000 Persons Be Treated With Aspirin in Primary CVD Prevention and Followed-Up for 10 Years		
	Range	Mean
Events averted		
Deaths (any cause)	33-46	39.5
MCE (CV death, MI, or stroke)	60-84	72.0
Total CHD events	47-64	55.5
CRC deaths	34-36	35.0
Cancer deaths	17-85	51.0
Events incurred		
Major bleeds	46-48	47.0
GI bleeds	117-182	149.5
Hemorrhagic strokes	8-10	9.0

Table reprinted with permission from Sutcliffe et al. (25).
 CHD = coronary heart disease; CRC = colorectal cancer; GI = gastrointestinal; MCE = major cardiovascular event(s); other abbreviations as in Table 1.

近期的臨床指引

2012 歐洲心臟學會指引對於阿司匹林

或是 clopidogrel 在沒有心血管或是腦血管疾病的患者是不建議使用的 (Class III, Level of Evidence B)。American College of Chest Physicians (ACCP) 則是建議每天使用低劑量 (75-100 mg) 的阿司匹林, 在大於 50 歲、或是沒有心血管疾病症狀的病患 (Grade 2B), 這是因為使用阿司匹林可以稍微降低死亡率, 而在中度或是高度風險的病患使用阿司匹林, 會因阿司匹林所獲得預防心肌梗塞的好處, 抵銷其產生腸胃道出血的壞處。

在糖尿病方面, ACCP 於糖尿病與非糖尿病使用阿司匹林的建議是一樣的。美國心臟學會與美國糖尿病學會建議如下:

1. 在 10 年罹患心血管風險 >10% 的糖尿病患者, 而且沒有腸胃道出血、消化道潰瘍的病史、或是同時使用會增加腸胃道出血的藥物, 使用阿司匹林來初級預防心血管疾病是合理, 而這些糖尿病患者是指: 男性大於 50 歲或是女性大於 60 歲, 而且有一項危險因子, 包含: 抽煙、高血壓、血脂異常、蛋白尿、或是有早發性心血管疾病之家族史。
2. 不應該使用阿司匹林在低度罹患心血管風險的糖尿病患者, 因為所造成出血的風險會抵銷潛在的好處。
3. 或許可以使用阿司匹林在中度罹患心血管風險的糖尿病患者, 而這些糖尿病患者是指: 具有至少一項心血管危險因子的年輕病患、或是沒有心血管危險因子的老年人、或是 10 年罹患心血管風險在 5% 到 10% 之間。

目前還有一些正在進行的臨床研究，來探討於不同族群之中，使用阿司匹林在初級預防心血管疾病的好處與不良反應。

最佳的臨床操作策略是根據原始罹患心血管風險來評估阿司匹林的治療

對於阿司匹林在次級預防心血管疾病所獲得的好處，遠遠大於因阿司匹林所產生的出血風險。在初期預防方面，圖一描繪出使用阿司匹林之風險與好處的平衡關係，雖然目前阿司匹林在初級預防心血管疾病的臨床研究仍是不足的，但或許阿司匹林的好處超過它所產生的風險。

然而，使用阿司匹林仍有一些疑慮，包含：

1. 大部分的臨床模式分析阿司匹林之風險（主要出血）與好處（非死亡的心肌梗塞與缺血性中風）是差不多地，但是，仍要提到因使用阿司匹林所導致的出血性中風，這種出血性中風就佔了主要出血的五分之一，而且因出血性中風死亡的病患，也包含在總死亡事件。
2. 目前研究無法指出使用阿司匹林於性別之間的成效差異。

界定閾值

使用阿司匹林時應該界定好處大於風險的閾值，作者依據之前的研究與考慮安全性之後，假定閾值訂為：主要心血管事件風險（包含：死亡、心肌梗塞、與腦中風） $\geq 2/$ 每 100 人年（主要圖示），然而，這樣流程的灰色地

帶是在風險 1-2/ 每 100 人年，這灰色地帶則由醫師與病患相互決定。

相對於 U.S. Preventive Task Force 所定閾值 (0.6/ 每 100 人年)、美國心臟學會所定閾值 (1/ 每 100 人年)、與 ACCP 所定閾值 (大於 50 歲沒有心血管疾病症狀的患者)，作者所定閾值 (2/ 每 100 人年) 是比較高的，作者的閾值約略是歐洲心臟學會 SCORE 分數 7-10%。

結論與建議

作者建議：

1. 不論性別，使用阿司匹林用來作為初級預防心血管疾病，應該評估病患初始罹患心血管的風險。(Grade of Recommendation: I, Level of Evidence: B)
2. 不論性別，若病患主要心血管事件風險（包含：死亡、心肌梗塞、與腦中風） $>2/$ 每 100 人年，而且沒有增加出血危險的狀況之下（包含：腸胃道出血、消化道潰瘍、或是同時使用會增加腸胃道出血的藥物），可以考慮使用阿司匹林用來做初級預防心血管疾病。(Grade of Recommendation: IIa, Level of Evidence: B)

參考資料

1. Halvorsen S, Andreotti F, Ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R, Morais J, Verheugt FW, De Caterina R. 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

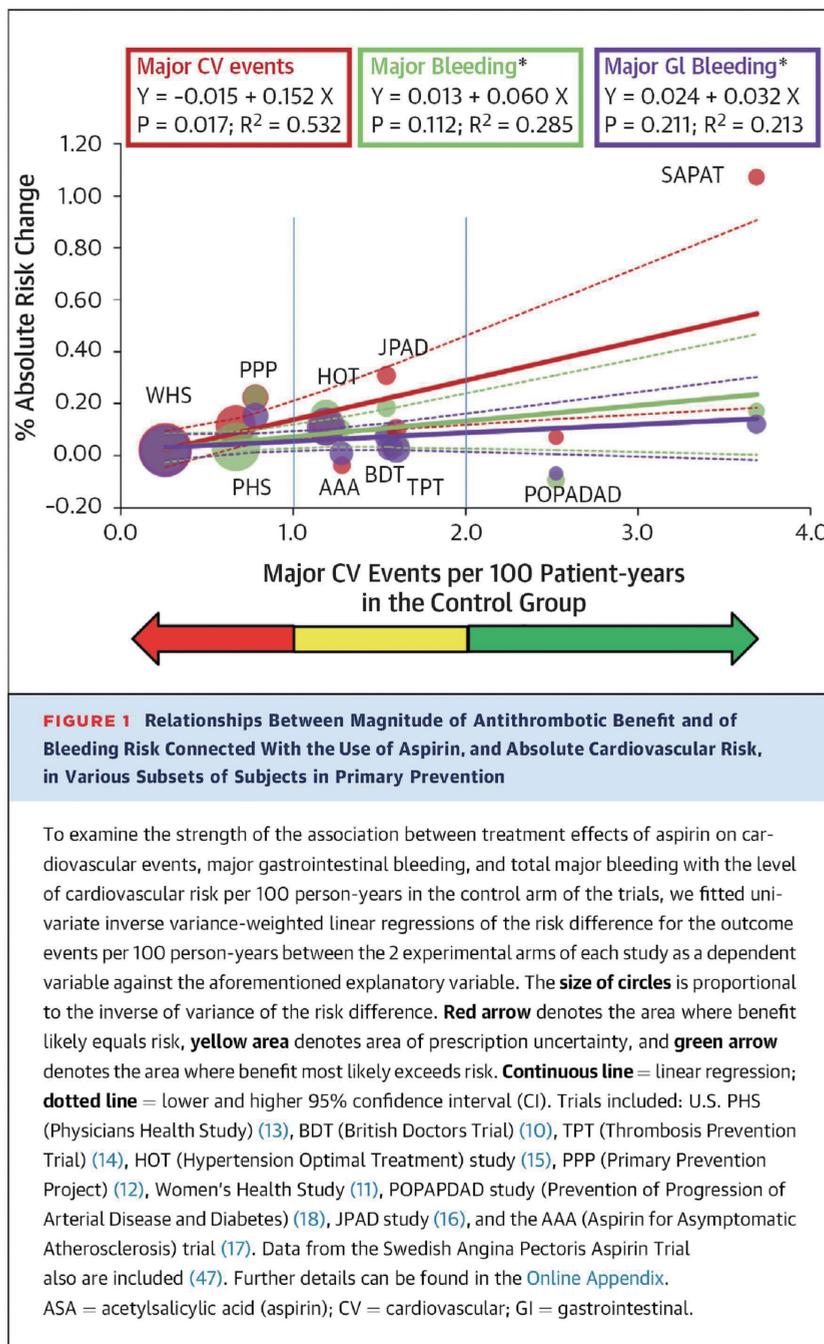
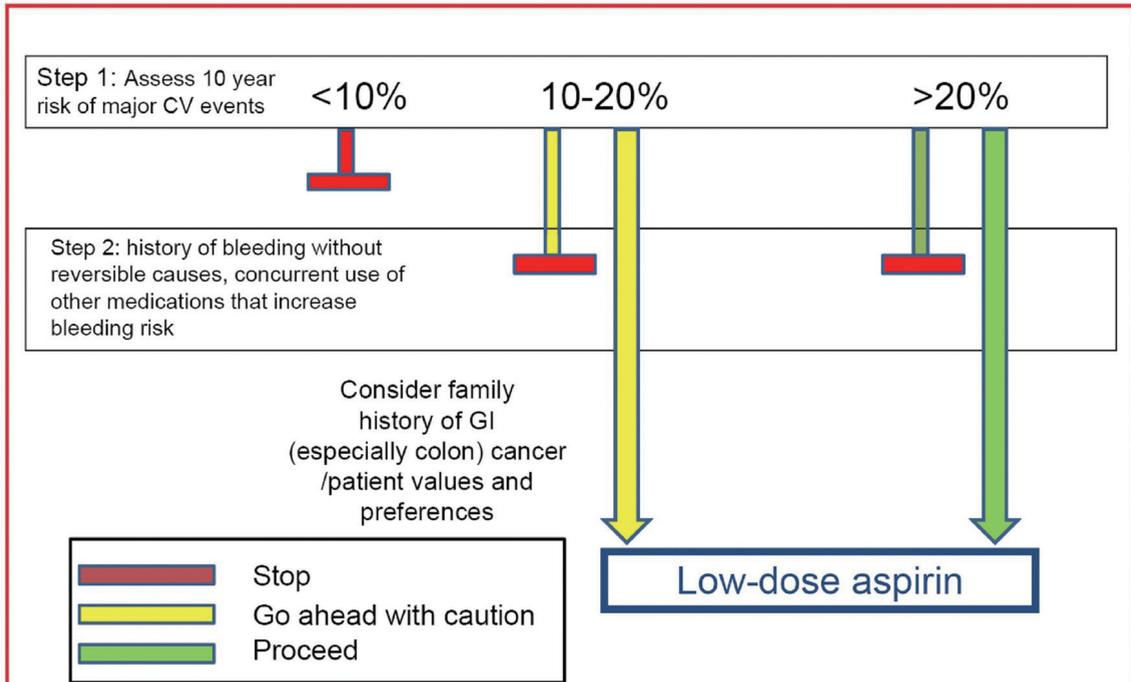


FIGURE 1 Relationships Between Magnitude of Antithrombotic Benefit and of Bleeding Risk Connected With the Use of Aspirin, and Absolute Cardiovascular Risk, in Various Subsets of Subjects in Primary Prevention

To examine the strength of the association between treatment effects of aspirin on cardiovascular events, major gastrointestinal bleeding, and total major bleeding with the level of cardiovascular risk per 100 person-years in the control arm of the trials, we fitted univariate inverse variance-weighted linear regressions of the risk difference for the outcome events per 100 person-years between the 2 experimental arms of each study as a dependent variable against the aforementioned explanatory variable. The **size of circles** is proportional to the inverse of variance of the risk difference. **Red arrow** denotes the area where benefit likely equals risk, **yellow area** denotes area of prescription uncertainty, and **green arrow** denotes the area where benefit most likely exceeds risk. **Continuous line** = linear regression; **dotted line** = lower and higher 95% confidence interval (CI). Trials included: U.S. PHS (Physicians Health Study) (13), BDT (British Doctors Trial) (10), TPT (Thrombosis Prevention Trial) (14), HOT (Hypertension Optimal Treatment) study (15), PPP (Primary Prevention Project) (12), Women's Health Study (11), POPADAD study (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes) (18), JPAD study (16), and the AAA (Aspirin for Atherosclerosis) trial (17). Data from the Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial also are included (47). Further details can be found in the [Online Appendix](#). ASA = acetylsalicylic acid (aspirin); CV = cardiovascular; GI = gastrointestinal.

圖一、阿司匹林作為初級預防心血管疾病時，每 100 人年所發生重大心血管事件（紅色實線）、主要出血（綠色實線）、與主要腸胃道出血（紫色實線）。紅色箭頭指的是：好處可能等於壞處，黃色區域指的是：不確定好處與壞處程度，綠色箭頭指的是：好處可能大於壞處。

主要圖示：當阿司匹林作為初級預防心血管疾病時，所設定的臨床操作途徑。



CENTRAL ILLUSTRATION A Proposed Practical Stepwise Approach to the Use of Aspirin in Primary CV Prevention

The first step should be an assessment of patient's eligibility to the treatment, by assessing the 10-year risk of major cardiovascular (CV) events (death, myocardial infarction, and stroke), according to local population risk estimates. Eligible patients will be those with an estimated 10-year risk >20%. Patients with a 10-year risk between 10% and 20% will be deemed as "potentially eligible," and those with a risk <10% will be considered noneligible. The second step will be assessing safety in eligible and potentially-eligible patients, through a history of bleeding without reversible causes, and concurrent use of other medications that increase bleeding risk. In the absence of such conditions, patients with a risk >20% should be given low-dose aspirin, and those with a risk 10% to 20% should be engaged in a case-by-case discussion, factoring family history of gastrointestinal cancer (especially colon cancer) and patient values and preferences; particularly motivated patients can then be prescribed low-dose aspirin.