

# 阿斯匹靈於心血管疾病 初級預防之運用

馬偕紀念醫院 家庭醫學科 柯幸君 許馨尹 黃麗卿

## 前言

心臟病和腦血管疾病是目前造成全球死亡率的主因，於台灣十大死因中更是連續十年蟬聯第二和第三名，而動脈粥狀硬化(atherosclerosis)是造成急慢性缺血性疾病的主要生理機轉。動脈粥狀硬化心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)主要包含非致命性心肌梗塞(non-fatal MI)、心因性猝死(CHD death)、致命性及非致命性腦中風(fatal and non-fatal stroke)等，因動脈內皮細胞被刺激後，歷經緩慢漸進地發炎、增厚、變硬，最終阻塞心臟和腦部動脈的過程。近年來透過控制危險因子(均衡飲食、規律運動、戒菸酒、減重)和藥物的介入(抗血小板藥物、降血壓和降血脂藥物)已經大幅延緩動脈粥狀硬化的進程及減少ASCVD的死亡率。

其中，抗血小板藥物Aspirin在已罹患心血管疾病患者(clinical ASCVD)降低其死亡率和再發生心血管事件(次級預防)的好處已廣泛被許多文獻證實。然而，目前在無心血管病史之健康族群預防初次發生(初級預防)的適應症在國際間仍未達到共識，2016年美國預防服務工作小組(US Preventive Service Task Force, USPSTF)新發表的治療指引更引起醫界廣泛的爭論。因此，本篇文章針對Aspirin在動脈粥狀硬化心血管疾病初級預防所佔的角色做深入探討，並整理比較現行各國治療指引的實證醫學結論，最後利用「醫病共享決策」如何讓基層醫師和病患共同做出最適當的臨床決策。

## 未來十年心血管疾病之風險評估

評估無心血管病史之健康族群(individuals without clinical ASCVD)未來10年內初次發生心血管疾病的風險高低是決定是否開始或繼續給予初級預防藥物的關鍵因素。而目前適用於全球的心血管風險評估工具並非採用我們熟悉的Framingham risk score，而是使用2013年美國心臟醫學會(ACC/AHA)最新發表的預測10年ASCVD風險評估工具(<http://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator/>)，用來計算發生心肌梗塞、缺血性中風與心血管死亡的10年風險，依照分數分成低(<5%)、中(5% to 10%)、或是高( $\geq 10\%$ ) 風險。其納入的危險因子比Framingham risk score多了種族和糖尿病兩項，包括年紀(40-79歲)、性別(男女)、種族(非裔美國人或白種人/其他)、收縮壓、降血壓治療、糖尿病、抽菸、總膽固醇、高密度膽固醇(HDL-C)。此風險評估工具不只可用於Aspirin的給予，對於降血脂藥物(Statin)的給予更有極大的參考價值<sup>7,9</sup>。

## 阿斯匹靈之臨床效益

### (一)動脈粥狀硬化心血管疾病(ASCVD)之初級預防

Aspirin屬於水楊酸類藥物(salicylates)，除了解熱鎮痛、抗發炎的作用外，它亦可使血小板內的環氧化酶(cyclo-oxygenase, COX-1)乙醯化，進而抑制血栓素(thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)的合成，而達到不可逆的抗血小板凝集(抗血栓)的作用。

對於Aspirin在「次級預防」心血管疾病所獲得的好處，已被證實遠遠大於因Aspirin所產生的出血風險。根據2002年Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC)所收錄287項臨床試驗進行的大型綜合性分析(n = 144,000)結果，長期的抗血小板療法(主要為Aspirin單一治療)可有效降低已罹患心血管疾病患者再次發生重大血管性事件(包括非致命性心肌梗塞、非致命性中風或血管性死亡)的風險達約22%，也顯著降低總死亡率，達到心血管疾病「次級預防」的目標<sup>2</sup>。

然而，對於Aspirin在心血管疾病「初級預防」所扮演的角色仍然備受爭議。2016年USPSTF系統性回顧11個主要的臨床試驗，結果顯示使用Aspirin長達十年可以顯著減少22%初次罹患心肌梗塞機率(non-fatal MI)、減少6%心血管死亡率和6%總死亡率(all-cause mortality)，但對於減少初次中風(non-fatal stroke)的機率卻未達統計學上意義<sup>3</sup>。而2009年著名的Antithrombotic Trialists' (ATT)大型統合分析研究結果亦顯示長期服用低劑量Aspirin可顯著降低12%整體心血管事件的發生率，但Aspirin所引發之腸胃道出血率卻高達0.3%至4.5%<sup>4</sup>。然而，其他個別的隨機臨床試驗卻得到相反的結論，認為對於降低整體心血管疾病發生率和死亡率無顯著幫助。

此外，Aspirin作為ASCVD初級預防的好處取決於以下四個因素：

#### 1. 初始罹患心血管疾病風險

未來10年ASCVD風險 $\geq 10\%$ (高風險)的病

患，給予Aspirin作為預防初次發生ASCVD的好處會顯著大於出血風險的壞處。

#### 2. 性別

Aspirin用於男性可顯著減少初次罹患心肌梗塞的機率，然而用於女性卻能顯著減少初次罹患缺血性中風的機率(24%)<sup>4,5</sup>。

#### 3. 年紀

年紀太大或太小使用Aspirin不但無法減少ASCVD發生率，反而增加出血的風險。此外，年紀也會影響預防不同心血管疾病的效益。2005年發表在NEJM著名的Women's Health Study(WHS)顯示，減少初次罹患心肌梗塞的發生率(34%)只有在65歲以上的婦女才有統計意義<sup>5</sup>。

#### 4. Aspirin劑量和劑型

低劑量Aspirin(75-325mg/day)的心血管保護效益與高劑量(>1300mg/day)相似，並可顯著降低出血的風險。但若要長期使用最好使用每日 $\leq 100\text{mg}$ 的劑量將出血風險降到最低。此外，腸衣錠(enteric-coated)或緩衝劑(buffered)與一般錠劑(plain)的出血風險相同，並不會增加安全性。因此，2016年美國USPSTF團隊建議使用一般常規劑型(noncoated, nonbuffered)、每日建議劑量為75-81mg作為心血管疾病的初級預防(目前一顆劑量美國是81mg，台灣是100mg)<sup>1</sup>。

### (二)大腸直腸癌之初級預防

除了心血管疾病的「初級預防」外，2016年美國預防服務工作小組(USPSTF)系統性回顧結果顯示，長期每天使用低劑量Aspirin (至

少十年)可減少大腸直腸癌發生率高達40%的相對風險(與無使用組相比)<sup>3</sup>。其他研究結果更顯示，因初級預防心血管疾病而每天服用低劑量Aspirin的病患，可減少未來罹患腸胃道腺瘤性息肉和腸胃道腫瘤(尤其是大腸直腸癌)的發生率和死亡率，特別是針對罹患大腸直腸癌的高風險族群(有家族史、家族性息肉症候群、大腸直腸腺瘤病史)，前提是必須每天長期使用(至少5-10年)才有明顯效益<sup>1</sup>。

可能的藥理機轉目前尚未釐清，但推測可能與Aspirin的抗發炎特性(anti-inflammatory effect)有關，藉由使環氧化酶(cyclo-oxygenase, COX-2)乙醯化，抑制前列腺素(prostaglandin, PGE2)生成，進而抑制腫瘤血管新生和促進癌細胞凋零(註1)。

### 阿斯匹靈之禁忌症及不良反應

Aspirin的主要禁忌症包括嚴重藥物過敏、腦內出血史、嚴重腸胃道出血需要住院或輸血、近期內出血、嚴重貧血/血小板低下或凝血缺陷、同時使用抗凝血劑或其他抗血小板製劑、嚴重肝腎疾病。

而Aspirin最常見的不良反應就是出血，包括腸胃道出血和出血性中風。2009年ATT研究團隊統計，Aspirin在一般民眾產生腸胃道出血機率很低(0.7/1000人年)，產生出血性中風的機率更低(0.3/1000人年)但最嚴重(50%以上會死亡)。而在高風險族群使用Aspirin較容易發生出血的不良反應<sup>4</sup>。

腸胃道出血的主要危險因子如表一，其中最強的危險因子是消化性潰瘍病史甚至合併腸

胃道出血或穿孔(可增加3-10倍的出血風險)<sup>1</sup>：

1. 上消化道疾患病史(包含消化不良/腹痛、過去腸胃科住院史、消化性潰瘍、消化性潰瘍併腸胃道出血或穿孔)：平均增加2-10倍的出血風險。
2. 年齡>60歲：隨著年齡增加，出血風險呈指數上升(每多10歲增加2倍的機率)。60歲以上的族群每年平均出血風險<0.1%，但85歲族群每年平均出血風險可增加至0.5%以上。
3. 男性：相較於女性，男性平均增加2倍的出血風險。
4. 藥物：
  - (1) 非類固醇類消炎止痛藥NSAIDs (目前或最近使用)：平均增加1.1-2倍的出血風險，不管是選擇性 (COX-2 inhibitor)或非選擇性的NSAIDs。
  - (2) 低劑量Aspirin ( $\leq 325\text{mg/d}$ )：平均增加1.5-2倍的出血風險。
  - (3) 其他抗血小板/抗凝血劑：平均增加1.3-2倍的出血風險。
5. 其他心血管危險因子(抽菸、飲酒過量、高血壓、糖尿病、肥胖、肝腎疾病)：本身心血管疾病的風險愈高，愈容易發生出血的併發症。

針對容易出血的高風險族群又需要Aspirin做心血管疾病初級或次級預防患者，2015年一篇隨機臨床試驗的統合分析結果顯示預防性使用質子幫浦抑制劑(proton pump inhibitors, PPI)透過抑制胃酸分泌和促進潰瘍修復的機轉可顯著減少Aspirin導致的腸胃

表一 腸胃道出血的最主要危險因子和相關併發症

危險因子	增加的相對風險
上消化道疾患病史	
消化不良/腹痛	2
過去腸胃科住院史	3
消化性潰瘍(非複雜性)	3 - 6
消化性潰瘍併腸胃道出血或穿孔	10
年齡>60歲	指數上升 (每多10歲增加2倍機率)
男性	2
藥物	Variable
NSAIDs (目前或最近使用)	1.1 - 2
Aspirin(≤325mg/d)	1.5 - 2
其他抗血小板/抗凝血劑	1.3 - 2
其他心血管危險因子	Variable (一般<2)
抽菸	
飲酒過量	
高血壓	
糖尿病	
肥胖	
肝腎疾病	

資料來源：參考文獻<sup>1,9</sup>

道出血機率高達50%，但不建議常規使用於低出血風險的病患。而2012年歐洲心臟學會(European Society of Cardiology, ESC)也提出若病患具有2個以上的危險因子(包括60歲以上、目前使用類固醇、目前使用NSAIDs、目前使用抗凝血劑、消化不良且/或胃酸逆流症狀)就建議合併使用預防性制酸劑，且質子幫

浦抑制劑(PPI)效果會顯著大於H2受體阻抗劑(H2-receptor antagonists)。若病人有消化性潰瘍的病史，甚至可考慮在開始Aspirin治療前先做幽門螺旋桿菌測試，若陽性可考慮先給予殺菌治療<sup>1</sup>。

### 現行臨床指引之治療建議

本篇文章整理各國對於使用低劑量Aspirin作為ASCVD初級預防之臨床治療指引和建議，如表二。

2016美國預防服務工作小組(USPSTF)建議<sup>3</sup>：

1. 50-59歲，未來10年罹患心血管疾病風險≥10%，低出血風險，平均餘命≥10年，有意願服用Aspirin≥10年的族群建議每天開始使用低劑量(75-81mg)Aspirin作為心血管疾病的初級預防用藥(Grade B, moderate net benefit)。
2. 60-69歲，未來10年罹患心血管疾病風險≥10%，低出血風險，平均餘命≥10年，有意願服用Aspirin≥10年的族群可根據醫師的專業判斷和病人的喜好選擇性地提供個人化的建議(Grade C, small net benefit)。
3. <50歲或≥70歲的族群目前不建議使用(Grade I, insufficient evidence)。

2016年美國糖尿病學會(American Diabetes Association, ADA)則建議<sup>6</sup>：

- (1)未來10年罹患心血管疾病風險>10% (高風險)且低出血風險的糖尿病患建議每天可使用低劑量(75-162mg)的Aspirin來初

表二 現行臨床指引 - 使用低劑量Aspirin作為ASCVD初級預防之治療建議

	阿斯匹靈 建議劑量	建議	個人化(選擇性)	不建議
USPSTF (美國預防 服務工作小 組), 2016	低劑量 75-81mg	50-59歲, 未來10年心血管 疾病風險 $\geq 10\%$ , 低出血 風險, 平均餘命 $\geq 10$ 年, 有意願服用Aspirin $\geq 10$ 年	60-69歲, 未來10年心血管 疾病風險 $\geq 10\%$ , 低出血 風險, 平均餘命 $\geq 10$ 年, 有意願服用Aspirin $\geq 10$ 年	<50歲或 $\geq 70$ 歲
ADA (美國 糖尿病學 會), 2016	低劑量 75-162mg	糖尿病, 未來10年心血管 疾病風險 $>10\%$ (高風險), 低出血風險 (1) $\geq 50$ 歲男女+ $\geq 1$ 個 ASCVD危險因子**	糖尿病, 未來10年心 血管疾病風險5-10% (中風 險), 低出血風險 (1) <50歲男女+ $\geq 1$ 個 ASCVD危險因子** (2) $\geq 50$ 歲男女+無ASCVD 危險因子**	糖尿病, 未來10 年心血管疾 病風險<5% (低 風險), (1) <50歲男女+ 無ASCVD危險因 子**
ACCP(國際 胸腔醫師學 會), 2012	低劑量 75-100 mg	$\geq 50$ 歲男女且無心血管疾 病症狀者(asymptomatic ASCVD)		
ESC (歐洲 心臟學會), 2012		不建議使用Aspirin作為心血管疾病之初級預防		
AHA/ACC (美國心臟 學會), 2011		$\geq 65$ 歲婦女, 血壓控制良 好且好處>壞處(心肌梗塞 和缺血性中風的初級預防)	<65歲婦女作為缺血性中 風的初級預防	<65歲婦女作為 心肌梗塞的初級 預防
CCVS(加拿 大心血管學 會), 2011		高冠狀動脈疾病風險且低出血風險的族群可考慮		不建議常規使用

資料來源：參考文獻<sup>1,3,6</sup>

\*\* 註: ASCVD危險因子包括hypertension, smoking, dyslipidemia, Albuminuria,  
family history of premature ASCVD (男 $\leq 55$ y, 女 $\leq 65$ y)

縮寫: USPSTF, US Preventive Services Task Force ; ADA, American Diabetes  
Association ; ACCP, American College of Chest Physicians ; ESC, European  
Society of Cardiology ; AHA, American Heart Association ; ACC, American  
College of Cardiology ; CCVS, Canadian Cardiovascular Society

級預防心血管疾病。而這些糖尿病患是指：50歲以上的男女性合併至少一項其他心血管疾病的危險因子(包含抽菸、高血壓、血脂異常、蛋白尿、有早發性心血管疾病之家族史)。

(2)未來10年罹患心血管疾病風險5-10% (中風險)且低出血風險的糖尿病患可選擇性個人化地使用Aspirin。而這些糖尿病患是指：具有至少一項心血管危險因子的年輕病患(<50歲)或是沒有心血管危險因子的老年人(50歲以上)。

(3)未來10年罹患心血管疾病風險<5% (低風險)的糖尿病患者不建議使用Aspirin，因為所造成出血的風險會抵銷潛在的好處。

其他現行的臨床指引包括2012年歐洲心臟學會指引(ESC)對於Aspirin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)。2012國際胸腔醫師學會 American College of Chest Physicians (ACCP)則是建議每天使用低劑量(75-100mg)的Aspirin，在50歲以上沒有心血管疾病症狀的病患 (Grade 2B)可稍微降低死亡率，但在中度或是高度風險的病患其壞處會大於好處因而不建議使用。而2011美國心臟學會(AHA/ACC)則特別建議65歲以上婦女，若血壓控制良好且評估使用Aspirin的好處大於壞處，可作為心肌梗塞和缺血性中風的初級預防；小於65歲婦女使用Aspirin作為缺血性中風的初級預防或許是合理的，但不建議作為初發心肌梗塞的初級預防。而2011年加拿大心血管學會只建議高冠狀動脈

疾病風險且低出血風險的族群可考慮使用<sup>1</sup>。

### 醫病共享決策 (Shared Decision Making, SDM)

針對Aspirin作為心血管疾病的初級預防目前尚無共同遵循的實證醫學結論，而臨床醫師也時常面臨該不該給予治療的困難抉擇，此時最佳的臨床操作策略便是採用醫病共享決策(shared decision making, SDM)作為輔助工具，讓醫師和病人在進行醫療決策前能共享現有的實證醫學資訊，向病人說明疾病、處置方案和所有可考量的選擇，分析治療方案可能帶來的好處和風險(benefit/risk ratio assessment)，並尊重個人的喜好和價值觀(patient's preferences)，彼此交換資訊討論，最終達成醫病雙方的共識和最佳的臨床效益 (clinician-patient discussion)。高度個人化 (highly individualized)的醫療決策過程才可以讓醫師選擇最適當的病人族群來給予低劑量Aspirin的心血管疾病初級預防治療<sup>1</sup>。

2016年Brigham and Women's Hospital和Harvard Medical School共同研發一款手機APP “Aspirin Guide” (<http://www.aspiringuide.com/nav/1>)可以做為臨床醫師做決策的輔助工具<sup>9</sup>。它是根據2013美國心臟醫學會(ACC/AHA)和2016美國預防服務工作小組(USPSTF)的實證醫學結論，利用內建的計算程式算出病人的預測10年ASCVD風險和出血風險，換算成NNT(Number needed to treat, 用Aspirin每治療多少人可預防一個ASCVD事件發生)和NNH(Number needed to harm, 用Aspirin每治療多少人會造成一個出血事件發生)，進而比較

每天給予低劑量Aspirin (75-100mg/day)長達十年所帶來潛在的好處和壞處孰輕孰重。

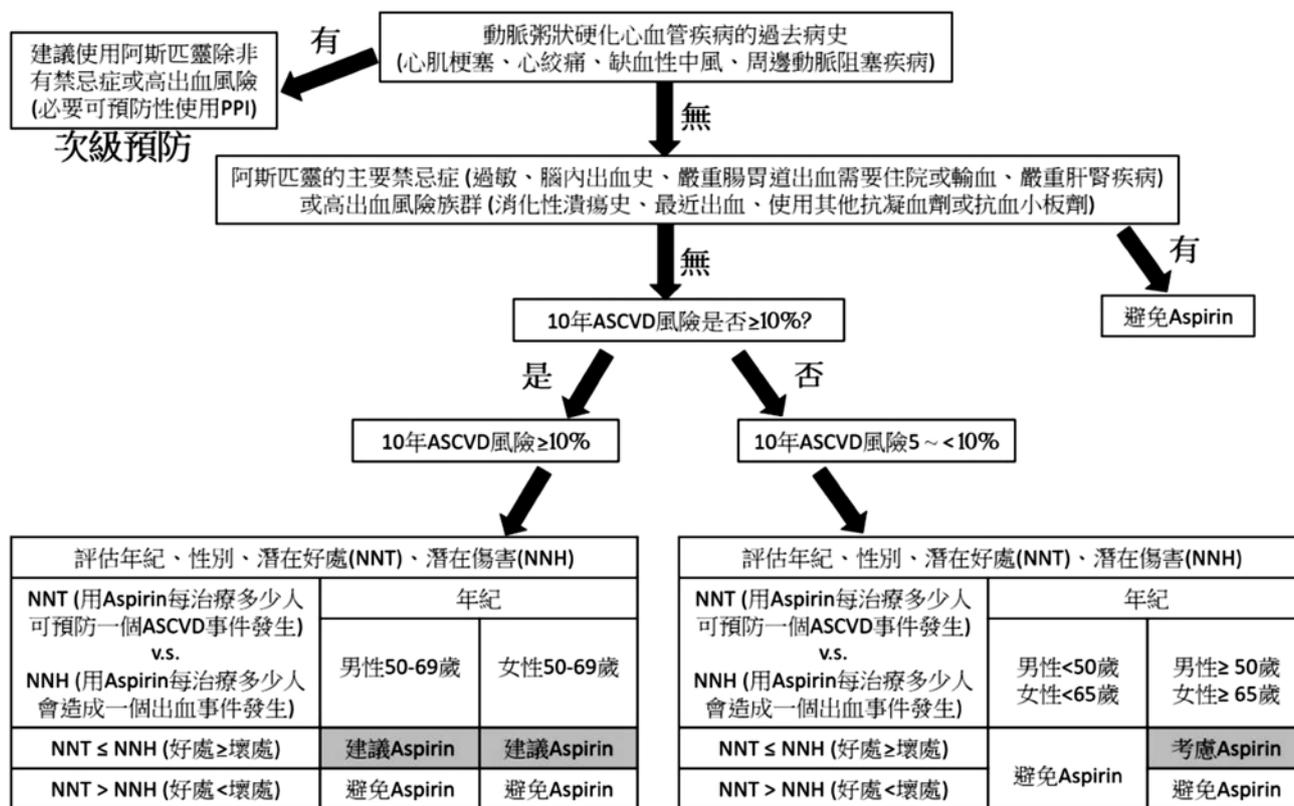
1.  $NNT < NNH$  (好處大於壞處)：建議給予Aspirin作為心血管疾病初級預防。
2.  $NNT = NNH$  (好處等與壞處)：可額外考慮預防大腸直腸癌的好處<sup>8</sup>或其他心血管疾病危險因子(早發性冠心病家族史、肥胖、冠

狀動脈鈣化指數等)。

3.  $NNT > NNH$  (好處小於壞處)：不建議使用Aspirin作心血管疾病初級預防。

目標是選擇出 $NNT \leq NNH$ 的族群可獲得最佳的臨床效益。可參考圖一低劑量Aspirin運用在ASCVD初級預防的醫病共享決策流程圖(註2)。

圖一 低劑量Aspirin(75-100mg/天)運用在ASCVD初級預防的醫病共享決策流程圖



參考文獻<sup>9</sup> Aspirin-Guide app (<http://www.aspiringuide.com/nav/1>)

(註1)：2016美國預防服務工作小組(USPSTF)指引表示年紀 $< 50$ 歲或70歲以上的族群尚無足夠證據建議使用Aspirin

(註2)：不分男女，Aspirin不建議使用在10年ASCVD風險 $< 5\%$ 的病人族群。

(註3)：在高出血風險族群中，若重新計算Aspirin合併預防性使用PPI (GI prophylaxis)的NNH結果顯示 $NNT \leq NNH$  (好處大於壞處)時，可以考慮同時併用Aspirin和預防性PPI來做心血管疾病的初級預防。

## 結語

在無禁忌症的情況下，選擇Aspirin作為動脈硬化心血管疾病的初級預防必須是高度個人化的，必須考量患者本身心血管疾病和腸胃出血的風險因子、考量長期使用對於預防大腸直腸癌的潛在好處，於潛在的好處和風險中取得最佳的平衡點，並考量個人的喜好和價值觀，共同達成醫病雙方的共識。「水能載舟、亦能覆舟」，適當、適量、適時地用藥才能使病人服藥所獲得的好處遠大於壞處。也務必提醒患者養成良好的生活與運動習慣並戒菸，定期門診與危險因子追蹤及控制才是預防日後發生心血管疾病的最佳良藥。

**註1：**美國國家癌症研究院(National Cancer Institute, NCI)提供計算預測10年和終生罹患大腸直腸癌風險評估工具(Colorectal Cancer Risk Predictor Tool)幫助臨床醫師做決策(<https://www.cancer.gov/colorectalcancerrisk/tool.aspx>)<sup>8</sup>。

**註2：**此APP的預測10年ASCVD風險是根據2013年美國心臟醫學會ACC/AHA發表的風險評估工具，再額外考量「年齡」和「性別」的影響做出更嚴謹的風險分類(男性<50歲或≥50歲；女性<65歲或≥65歲)。

## 參考文獻

1. Mora S, Manson JE: Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA Intern Med* 2016; 176(8): 1195-204.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration.

Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329): 71-86.

3. Siu AL: 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.
4. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al: 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(9678): 1849-60.
5. 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(13): 1293-304.
6. American Diabetes Association: Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2016; 39(suppl 1): S60-S71.
7. ASCVD Risk Estimator (<http://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator/>) Accessed May 01, 2017.
8. National Cancer Institute(NCI) Colorectal Cancer Risk Predictor Tool (<https://www.cancer.gov/colorectalcancerrisk/tool.aspx>) Accessed May 01, 2017.
9. Aspirin-Guide app (<http://www.aspiringuide.com/nav/1>) Accessed April 23, 2017. 📱