



Aspirin於心血管疾病初級預防應用之最新進展

林詠青 詹其峰

前言

Aspirin在心血管疾病的次級預防中所扮演的重要角色，已為許多大規模實證醫學研究所證實。2009年刊載於Lancet的統合分析（meta-analysis）中，以約17,000名有心肌梗塞、腦缺血或中風的病人為樣本的研究中，經統計發現每日服用Aspirin可有效降低心血管疾病與中風的事件發生與致死之比率（年發生率：實驗組6.7%，對照組8.2%； $p < 0.0001$ ）。此外，Aspirin容易取得且價格低廉，對Aspirin長久使用的經驗也使我们對其藥理機轉與副作用了解透徹，因此便有許多專家學者倡議Aspirin使用於心血管疾病的初級預防。

然而，對於先前無心血管或腦血管疾病，或是尚無臨床症狀的大眾，使用Aspirin作為初級預防，是否有如同在次級預防中所具之顯著效果？是否會因使用該藥物而使副作用比率有顯著之增加，在效果與副作用之間利弊得失的考量？這些問題的答案，對第一線處理預防醫學保健實務的基層家庭醫師來說，尤其重要。

臺大醫院家庭醫學部

關鍵字：aspirin, primary prevention, cardiovascular diseases

本文就近年對於不同族群，包括無心血管病史之健康人、糖尿病病人，以及無臨床症狀的周邊血管疾病病人，給予Aspirin做為初級預防藥物之研究進行文獻回顧，讓基層醫師了解Aspirin在心血管疾病的初級預防應用上的最新進展。

無心血管病史之健康族群

英國實證醫學的期刊曾整理2005年至2008年中關於Aspirin使用於不同族群做為初級預防使用的準則。準則中對無臨床症狀且未曾診斷罹患動脈粥狀硬化疾病的族群中，若計算其心血管疾病風險（cardiovascular risk）超過20%者，建議每日服用75 mg的Aspirin做為初級預防之用。

由於該準則所建議給予Aspirin的族群為具有中度以上的心血管疾病風險者，且準則中較少提及服用Aspirin所導致出血副作用比率之增加情形。因此給予Aspirin做為初級預防的建議，是否可外推適用於一般無症狀且心血管疾病為低風險的大眾，仍有疑義。

另一篇2009年刊載於Lancet期刊的大規模meta-analysis，是分別針對Aspirin在心血管疾病的初級預防與次級預防所做的實證醫學分析。在次級預防方面，該分析



收集了16個臨床試驗的結果，共計17,000位高心血管風險的病患的資料，再次證實了Aspirin可明顯減少心血管疾病與中風的事件發生與致死之比率。至於在Aspirin的初級預防方面，則是收集了6個臨床試驗，共計95,000位無症狀且為低心血管風險的受試者，經每日或隔日給予75至500 mg的Aspirin，相較於給予安慰劑的對照組，其心血管疾病或中風之發生率是否有差異。統計結果發現給予Aspirin可減少約12%的嚴重心血管或腦血管疾病發生率（Aspirin組年發生率：0.51%，對照組年發生率：0.57%， $p=0.0001$ ），若進一步分析則發現，大多數造成發生率降低的部分是導因於非致死性心肌梗塞（non-fatal myocardial infarction）的減少；至於中風與心血管疾病造成之死亡的比率，在兩組之間並無顯著差異。若以不同性別分組進行分析，則發現服用Aspirin的情況下，無論在男性或女性的族群中，其嚴重心血管疾病發生率皆有明顯下降。進一步分析不同的心血管或腦血管疾病項目：在女性方面，服用Aspirin可明顯降低整體的中風比率與缺血性心臟病比率，而在出血性中風、心肌梗塞、中風與心血管疾病造成之死亡等方面則無顯著差異。對男性而言，服用Aspirin則明顯降低了心肌梗塞的比率，但對整體的中風比率與缺血性心臟病比率則無明顯影響，另外還會明顯增加出血性中風的比例。

此外在副作用的分析方面則發現使用Aspirin明顯增加了腸胃道與顱內出血的比率（0.10% vs 0.07%， $p<0.0001$ ；相

對危險性（Relative risk）：1.54，95% CI：1.30-1.82）。

總結而言，在無心血管病史之健康族群中使用Aspirin雖然可能降低嚴重心血管疾病發生率，但也同時增加腸胃道與顱內出血的比率。損益相抵的情況下不一定有正面效果，因此在該族群中，Aspirin在初級預防的角色仍未有定論，目前也不建議在該族群常規使用Aspirin做為初級預防之用。

具糖尿病病史之族群

2005至2008年間，英國實證醫學準則建議對超過50歲的糖尿病患者，給予每日75 mg的Aspirin，但未提及該準則是否也是用於無其他心血管疾病的糖尿病患者。2008年有兩個給予糖尿病患者Aspirin做為初級預防的臨床試驗研究，分別發表於BMJ與JAMA期刊，前者的樣本為40歲以上罹患第一型或第二型糖尿病，而未罹患有臨床症狀的心血管疾病或周邊動脈疾病的病患，研究發現每日服用100 mg Aspirin而平均追蹤6.7年後，並未減少中風、心肌梗塞，或因冠狀動脈疾病而死亡的比率。後者則是收集第二型糖尿病而無粥狀動脈疾病病史的病患，每日服用81 mg或100 mg的Aspirin，平均追蹤4.37年後發現在實驗組與對照組間的粥狀動脈疾病發生率並無差異。

2009年刊載於BMJ期刊的meta-analysis統計了6個臨床試驗，總計10117位罹患糖尿病，但並無心血管疾病的患者的結果，統計發現服用Aspirin並未明顯



減少心血管疾病發生率、心血管疾病死亡率與總死亡率。但在男性病患的心肌梗塞發生率則有明顯下降的情形。在同時考量Aspirin造成出血併發症對服藥病患造成的傷害下，該實證醫學研究並不建議在未罹患心血管疾病的糖尿病病患族群中，給予Aspirin做為初級預防之用。

另一方面，美國糖尿病學會（American Diabetes Association）於2010年提出的糖尿病照護標準中則提到，針對具較高心血管疾病風險，亦即年齡大於50歲之男性或年齡大於60歲之女性，同時具有一項以上的主要危險因子（包括高血壓、抽菸、高血脂症、蛋白尿、心血管疾病家族史等）的糖尿病患者，可考慮給予Aspirin做為心血管疾病之初級預防。

無臨床症狀之周邊血管疾病族群

周邊動脈疾病通常與許多心血管疾病有共同的危險因子，例如男性、吸菸、高血脂、糖尿病與高血壓等。其疾病的嚴重程度有時也可反映心血管疾病的嚴重程度。然而周邊動脈疾病的症狀常常受到忽視，甚至有時絲毫無臨床症狀。據統計

，新診斷的周邊動脈疾病中，約有將近一半的患者沒有臨床症狀，而先前已診斷罹患周邊動脈疾病的患者，也有約四分之一是無臨床症狀的情形。（表一）

踝臂指數（Ankle-Brachial Index, ABI）是藉由測量下肢的posterior tibial artery或dorsalis pedis artery血壓與上肢的brachial artery血壓，計算其比值，以估計周邊動脈硬化與阻塞的程度，藉以早期診斷周邊動脈疾病。以U.S. Preventive Services Task Force(USPSTF)於2006年的標準，ABI小於0.90的受試者可診斷為周邊動脈疾病患者，其敏感度與特異度皆達95%。

2010年刊載於JAMA期刊的大規模臨床試驗，其目的是希望探討在無心血管疾病病史或症狀，但ABI測量值較低，亦即有較高罹患周邊動脈疾病風險的族群中，給予Aspirin的初級預防效果。該試驗收集3,350名50至75歲，沒有心血管疾病病史，但ABI測量值低於0.95的受試者為研究樣本。樣本中半數每日給予100 mg的Aspirin，觀察其心血管或腦血管疾病發生率與死亡率相較於服用安慰劑的對照組是否有明顯差異。

表一 腿部疼痛症狀與踝臂指數（Ankle-Brachial Index）診斷周邊動脈疾病之盛行率比較

症狀	新診斷周邊動脈疾病	已診斷周邊動脈疾病
無症狀	48.3%	25.8%
非典型下肢症狀	46.3%	61.7%
典型之間歇性跛行	5.5%	12.6%

資料來源 JAMA 2001;286:1317-24



平均追蹤8.2年後，試驗結果發現兩組的冠狀動脈疾病與中風的發生率之間並無明顯差異（HR：1.03，95% CI：0.84-1.27）。比較其所有原因造成的死亡率（all-cause mortality），兩組間也沒有統計上的差異（HR：0.95，95% CI：0.77-1.16）。

在嚴重出血的副作用統計方面，服用Aspirin與對照組族群中分別出現34例與20例，雖然兩組間的發生率無顯著差異（HR：1.71，95% CI：0.99-2.97），但服用Aspirin組的發生率仍有較為增加的趨勢，且其中三例發生致死性的蜘蛛膜下腔出血與硬腦膜下腔出血的個案都是屬於服用Aspirin組。

對於Aspirin初級預防效果不彰的結果，論者提出可能的解釋為：因為Aspirin的藥理作用特性的關係，或許可以解釋其在減緩動脈粥狀硬化造成血管狹窄或阻塞之類慢性變化的效果比不上預防急性血管栓塞或血栓發生的效果。本臨床試驗得到的結論是，針對無心血管病史的族群，縱使其罹患周邊動脈疾病的相對風險較高（ABI較低），也不建議常規給予Aspirin做為初級預防之用。理由除了該初級預防並未有顯著效果以外，造成嚴重甚至致死的出血情形，可能使給藥的效果弊多於利。

至於是否可以對一般大眾進行測量ABI的常規檢查，以做為篩檢周邊血管疾病或心血管疾病之用，USPSTF的立場是不建議進行常規測量ABI，理由之一為在一般大眾族群中，周邊血管疾病的盛行率並不高，此外，並沒有足夠的臨床證據證

實在無臨床症狀的周邊血管疾病患者中進行治療，對其健康有所助益。再者，一些可能的偽陽性結果，可能會令受試者接著接受更進一步卻是不必要的檢查，也可能加重其心理負擔。因此對一般大眾進行常規的ABI檢查是弊大於利的。

總結—Aspirin在心血管疾病初級預防之應用

Aspirin在初級預防中所能提供的效果，顯然不如在次級預防中那樣明顯。其造成嚴重出血副作用的可能，又讓臨床醫師望之卻步。因此，在決定是否要開立Aspirin做為初級預防之用時，必須斟酌其利弊得失：給藥所提供減少心血管疾病發生率或致死比率的效果，是否大於導致嚴重出血的風險，應對每一位病人個別審慎評估。

USPSTF在2009年公布Aspirin使用於心血管疾病預防的準則，或許可提供臨床醫師在評估是否可開立Aspirin做為心血管疾病的初級預防之用之參考：在減少心肌梗塞（男性）或減少中風（女性）風險的益處大於造成嚴重出血之風險的害處的前提下，

1. 為減少年齡介於45至79歲之男性心肌梗塞發生的風險，可考慮使用Aspirin（建議強度A）
2. 為減少年齡介於55至79歲之女性中風發生的風險，可考慮使用Aspirin（建議強度A）
3. 年齡大於80歲者，並無足夠證據支持



表二 依性別與年齡別10年罹患心血管疾病（CHD）的風險比率表

男性		女性	
年齡	10年CHD風險(%)	年齡	10年CHD風險(%)
45-59	≥ 4	55-59	≥ 3
60-69	≥ 9	60-69	≥ 8
70-79	≥ 12	70-79	≥ 11

資料來源：USPSTF

Aspirin之使用（建議強度I）

4. 反對使用Aspirin於為減少心肌梗塞風險年齡低於45歲之男性，以及為減少中風風險年齡低於55歲之女性（建議強度D）

因無台灣本土實證醫學之資料可以提供計算罹患心血管疾病的危險，本文參考Framingham Heart Study的結果建議，經考量心血管疾病的危險因子，可計算10年罹患心血管疾病（CHD）的風險（Framingham risk score）（表二），依照性別與年齡之不同而與上表對照，若計算所得風險高於表格內對應的風險數值，表示給予Aspirin對於減少心血管疾病的益處大於增加嚴重出血風險的害處，因此可給予Aspirin做為初級預防之用。例如一65歲男性，經計算Framingham risk score為10%則可考慮給予Aspirin。台灣地區或是華人社會，因為對於Aspirin的耐受性與腸胃道出血比率均高於西方人，在使用Aspirin於初級預防上須審慎斟酌利弊而為之。

參考資料

1. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease? *Drug Ther Bull* 2009; 47: 122-5.
2. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care* 2010; 33: S11-61.
3. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al: Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373:1849-60.
4. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al: Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care. *JAMA*. 2001; 286: 1317- 24.
5. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF et al: Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b4531.
6. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC et al: Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists.: Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 841-8.
7. USPSTF: Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease, Topic Page. December 2009. U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsasmi.htm> Accessed on April 16, 2010.
8. Framingham risk score Risk Assessment Tool for Estimating 10-year Risk of Developing Hard CHD (Myocardial Infarction and Coronary Death) <http://hp2010.nhlbi.nih.net/atp/iii/CALCULATOR.asp?usertype=prof#moreinfo> Accessed on April 16, 2010.