

# 阿斯匹林在初級預防中的最佳應用 ——族群和劑量的選擇

林中生<sup>1</sup> 許惠恒<sup>2</sup> 陳昌明<sup>3</sup> 吳造中<sup>4</sup> 何橈通<sup>5</sup> 許重義<sup>6</sup>  
徐粹烈<sup>7</sup> 盧玉強<sup>8</sup> 陳明豐<sup>4</sup>

<sup>1</sup>中山醫學大學附設醫院 心臟內科 <sup>2</sup>台中榮民總醫院 新陳代謝科  
臺北榮民總醫院 <sup>3</sup>腦中風中心 <sup>5</sup>新陳代謝科 <sup>7</sup>心臟內科  
<sup>4</sup>國立台灣大學附設醫院 心臟內科 <sup>6</sup>臺北醫學大學 黃際鑫中風研究中心  
<sup>8</sup>高雄榮民總醫院 神經內科

## 摘 要

Aspirin 是目前廣泛應用於臨床的藥物，尤其在抗血小板凝集功能的使用頗受重視，但是近年來很多研究和臨床治驗結果與原本的治療準則不盡相同，出現了一些新的結論。Aspirin 抗血小板凝集功能對很多疾病有預防作用，如心血管和代謝類疾病等，因此在初級預防的應用方面存在著不少討論的空間。本文從 Aspirin 對心血管、中風、糖尿病的影響以及其在藥理學上的研究進行討論，以使 Aspirin 的用途能夠有進一步詳細的釐清。在本篇文章中分別就 Aspirin 在預防心血管事件中的益處、Aspirin 應用於糖尿病和代謝綜合症的新進展、Aspirin 在中風初級預防策略中重要作用之共識、Aspirin 反應的多樣性等內容進行討論，並針對現階段 Aspirin 在臨床應用的族群和劑量選擇等問題加以探討。所得結論為 Aspirin 腸溶錠片比傳統 Aspirin 錠的胃腸耐受性好；Aspirin 的抗血小板治療可明顯減少心血管事件的發生，長期應用低劑量 Aspirin (75 ~ 150 mg/day) 可獲得滿意的效果；Aspirin 可明顯降低女性首次中風尤其是缺血性中風的危險性，亦可降低男性初發心肌梗塞的危險性；同時 Aspirin 可降低糖尿病病友發生心血管事件的危險性；此外美國心臟學會 (American Heart Association, AHA) 和美國糖尿病學會 (American Diabetes Association, ADA) 推薦使用 Aspirin 作為心血管疾病高危險群初級和次級預防的措施，劑量為 75 ~ 150 mg/day。即使如此，由於目前比較缺乏東方人 (台灣) 在這方面進一步的研究數據，因此需要慎重使用，鼓勵採用個體化的健康管理方法，讓臨床醫師能更恰當的用藥。

關鍵詞：阿斯匹林 (Aspirin)  
中風 (Stroke)  
劑量 (Dosage)  
糖尿病 (Diabetes)  
代謝綜合症 (Metabolic syndrome)  
初級預防 (Primary prevention)

## 前言

Aspirin 是目前廣泛應用於臨床的藥物，有關 Aspirin 抗血小板凝集功能近年來研究和臨床治驗 (clinical trial) 結果與原本的治療準則不盡相同，出現了一些新的結論。本篇文章針對 Aspirin 對心血管、中風、糖尿病以及其藥理學等方面加以討論，以求對 Aspirin 的用途進行詳細的釐清，同時根據國際最新的研究進展和華人的特點進行探討，使國內的醫師更加清楚，在華人病友恰當地使用 Aspirin，從而造福廣大民眾。

## Aspirin 預防心血管事件的益處：心臟科醫師的觀點

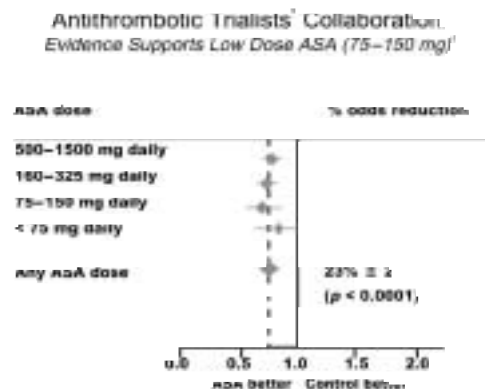
眾所皆知，動脈粥樣硬化最終會形成斑塊 (plaque)，在心血管事件的發生過程中因為斑塊出現破損，使血液與斑塊中的成分相接觸。在接觸的瞬間，大量血小板凝集，而形成血栓阻塞部分血管腔，引發不穩定性心絞痛，如果阻塞了整個血管腔，則形成急性心肌梗塞。隨著斑塊破損的反覆出現與修補動作，斑塊將隨之增大體積。由此可見，血小板在動脈血栓尤其是心臟冠狀動脈血栓形成的過程中扮演了重要角色。在損傷存在的情況下，經過附著、啟動、凝集的過程，最終形成血栓。較大的血栓，導致急性心血管事件；小的破損可形成附壁血栓，引起急性局部缺血。血小板還可產生一些發炎性介質，在動脈粥樣硬化的形成和發展過程中起重要作用<sup>1</sup>。

長期抗血小板治療在減少動脈血栓事件方面的作用引起普遍關注。目前常用的抗血小板藥物主要有以下4類：血栓素 A<sub>2</sub> (Thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>) 抑制劑，如 Aspirin；磷酸二酯酶抑制劑，如 Dipyridamole；糖蛋白 (Glycoprotein, GP) IIb/IIIa 抑制劑，如 abciximab, eptifibatide, tirofiban 等；ADP (Adenosine 5'-diphosphate) 受體拮抗劑，如 Clopidogrel, Ticlopidine 等。其中 Aspirin 的應用最為廣泛，通過抑制環氧合酶 (Cyclooxygenase, COX)，減少前列腺素並通過減少花生四烯酸而減少 TXA<sub>2</sub>，抑制糖蛋白 (GP) IIb/IIIa 與血小板的結合，阻止纖維蛋白原的結合。一項多中心進行的抗凝血治驗分析 (Anti-thrombotic Trialists'

Collaboration)<sup>2</sup> 結果顯示，在有心血管病史的病友中，抗血小板治療可明顯減少心血管事件的發生；長期使用低劑量 Aspirin (75~150mg/day) 可取得滿意的效果 (圖一)；ADP 受體拮抗劑是唯一在降低心血管事件發生率方面優於 Aspirin 的抗血小板藥物；Aspirin 與另外一種抗血小板藥物如 ADP 受體拮抗劑 Clopidogrel 或糖蛋白 (GP) IIb/IIIa 抑制劑聯合應用的效果更佳。

Aspirin 在心肌梗塞 (Myocardial Infarction, MI) 和中風 (Stroke) 初級預防中的作用備受關注。從 1988 年至今，國外先後進行了 6 次大規模的隨機治驗，研究 Aspirin 在心血管疾病初級預防中的作用 (表一)。

1989 年在美國進行的一項雙盲、對照治驗 (U.S. Physicians' Health Study, PHS)，研究對象為 22,071 位美國男性醫師，年齡為 40 ~ 84 歲，隔日服用 Aspirin，每次的劑量為 325 mg。該治驗平均追蹤時間為 5 年，其結果顯示，首次心肌梗塞發生率下降 44% (95% CI, -29% ~ -52%)，得到明顯的效果；中風的發生率以及死亡率則無明顯下降。1998 年在英國進行的一項隨機治驗 (British Doctors' Trial, BDT)，研究對象為 5,139 位英國男性醫師，年齡為 50 ~ 78 歲，其中三分之二 (3,429 位醫師) 每日服用 Aspirin，劑量為 500 mg；另外三分之一 (1,710 位醫師) 未服用 Aspirin。該治驗平均追蹤時間為 6 年，其結果顯示，兩組研究對象的心血管事件發生率和死亡率均無顯著性差異。另一項雙盲、對照治驗 (Hypertensive Optimal Trial, HOT) 與 U.S. PHS 的結果相似，研究對象為 9,391 位高血壓病友，



1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002;324:71-84.

圖一：長期使用各種劑量 Aspirin 的效果

表一：研究Aspirin 在心血管疾病初級預防作用的6次隨機試驗情況

| Trial                                | Year | Subject No. | Age range, y | Patient population              | Female, % | Follow-up, y | Aspirin dosage |
|--------------------------------------|------|-------------|--------------|---------------------------------|-----------|--------------|----------------|
| Physicians' Health Study             | 1989 | 22071       | 40-84        | Male physicians                 | 0         | 5            | 325 mg q.o.d.  |
| British Doctors' Trial               | 1988 | 5139        | 50-78        | Male physicians                 | 0         | 6            | 500 mg q.d.    |
| Thrombosis Prevention Trial          | 1998 | 5085        | 45-69        | Male at high CV risk            | 0         | ≥5           | 75 mg q.d.     |
| Hypertension Optimal Treatment Trial | 1998 | 18790       | 50-80        | Male and female with high BP    | 47        | 4            | 75 mg q.d.     |
| Primary Prevention Project           | 2001 | 4495        | 50-80+       | Male and female with >1 CV risk | 58        | 3.6          | 100 mg q.d.    |
| Women's Health Study                 | 2005 | 39876       | 45-89        | Female professionals            | 100       | 10.1         | 100 mg q.o.d.  |

每天服用 Aspirin，劑量為 75 mg，另外 9,391 位病友服用安慰劑，平均追蹤時間為 4 年，研究結果顯示服用 Aspirin 組心肌梗塞發生率下降 35%，而中風的發生率以及死亡率均無明顯下降。

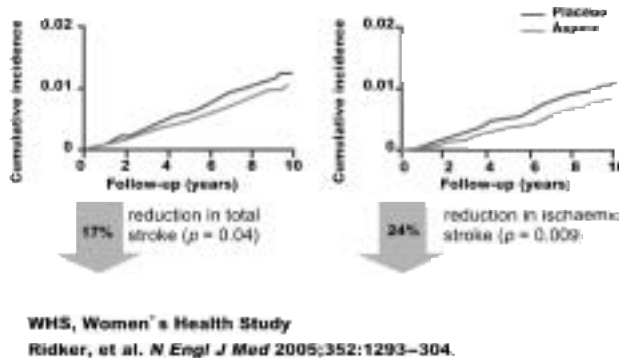
1998 年進行的血栓預防試驗 (Thrombosis Prevention Trial, TPT)，研究對象為 5,085 位原冠狀動脈缺血性事件高危險群男性。結果顯示，低劑量 Aspirin (75 mg/day) 和 Warfarin 均可降低高危險群男性冠狀動脈缺血性事件的發生率，兩種藥物合用的藥效更強。2001 年進行的初級預防試驗 (Primary Prevention Project, PPP) 是多中心的隨機對照試驗，平均追蹤時間為 5 年，其結果顯示，低劑量 Aspirin 對高危險病友主要心血管事件的初級預防有效，而 Vitamin E 無明顯作用。2005 年進行的婦女健康研究 (Women's Health Study, WHS)，是一項隨機雙盲試驗，探討 Aspirin 在女性心血管疾病初級預防中的作用，研究對象為 19,934 位女性，隔日服用 Aspirin，劑量為 100 mg，平均追蹤時間為 10 年。該研究結果顯示，與安慰劑相比，服用低劑量 Aspirin 可使女性初發性腦中風的危險性下降 24%，二者之間有顯著差異 ( $p=0.009$ )；與安慰劑相比，服用低劑量 Aspirin 可使女性發生主要心血管事件的機率降低 17%，但二者間無統計學上的意義 ( $p=0.04$ ) (圖二)。這表示低劑量 Aspirin 可明顯降低女性初發性腦中風的發生率，而對女性主要心血管事件發生率無顯著影響<sup>3</sup>。

關於何種人群應服用 Aspirin 作為心血管疾病初級預防的措施，首先應進行效果/風險的評估，病友心血管事件危險因素越多，服用 Aspirin 作為心血管疾病初級預防措施的效果/風險評估就越有正面結果，任何人(尤其老年人)服用 Aspirin 後的併發症均須密切注意，如腸胃道疼痛、潰瘍、出血等；

尤其，華人病友的腸胃道耐受性相對較低要小心。美國 (American Heart Association/American College of Cardiology, AHA/ACC) 和歐洲 (The Third Joint Task Force of European) 分別制定服用 Aspirin 進行心血管疾病初級預防的指南，AHA/ACC 的相關指南建議，當病友 10 年心血管事件危險指數  $\geq 10\%$  時，推薦服用 Aspirin；歐洲的有關指南則指出，當病友 10 年心血管事件危險指數  $\geq 20\%$  時，推薦服用 Aspirin 作為心血管疾病初級預防措施。在服用 Aspirin 的具體劑量方面，各個研究的結論也不盡相同。Patrono 等研究列出高危險群服用 Aspirin 的最低有效劑量 (表二)<sup>4</sup>。心臟科醫師一般用低劑量的 Aspirin，如 75~100 mg/day。

綜上所述，Aspirin 在心肌梗塞和中風的初級預防方面，可明顯降低男性初發非致死性心肌梗塞的危險；可明顯降低女性中風的危險；6 項大規模的心血管疾病初級預防試驗結果顯示，改善生活方式和服用 Aspirin 等預防策略可降低心血管的負擔以及腦血管疾病的發生率；在臺灣採用 Aspirin 作為心血管疾病初級預防的措施，應

WHS: Aspirin reduced the risk of first stroke in women



圖二：低劑量 Aspirin 可明顯降低女性初發腦中風的發生機率

表二：高危險群服用 Aspirin 的最低有效劑量

| Disorder                                      | Lowest Effective Daily Dose(mg) |
|---|---------------------------------|
| Chronic stable angina                         | 75                              |
| Polycythemia vera                             | 100                             |
| Unstable angina                               | 75                              |
| Acute myocardial infarction                   | 160                             |
| Transient ischemic attack and ischemic stroke | 50                              |
| Severe carotid artery stenosis                | 75                              |
| Acute ischemic stroke                         | 160                             |
| Atrial fibrillation                           | 325                             |

進行嚴謹的效果／風險評估。

總之，抗血小板治療可明顯減少心血管事件的發生，長期應用低劑量 Aspirin (75 ~ 150 mg/day) 可獲得滿意的效果；Aspirin 可降低男性初發心肌梗塞的危險性；Aspirin 可降低女性中風的危險性。

## Aspirin 應用於糖尿病和代謝綜合症的新進展

糖尿病與心血管疾病有密切的關係，2005 年 Scotland 的一項研究，其研究對象為 7,052 位男性和 8,354 位女性，年齡為 45 ~ 64 歲，追蹤時間為 25 年。研究結果顯示，同時患有糖尿病與心血管疾病的病友死亡率最高，有糖尿病但未曾有心臟血管疾病者與沒有糖尿病但已有心血管疾病的未來罹患心臟血管疾病的危險性相當，顯示需要積極治療糖尿病的必要性，此外，此研究也再確認糖尿病對女性的危害比男性更大<sup>5</sup>。

糖尿病病友以第 2 型糖尿病最為常見，其致病機轉與胰島素抵抗 (Insulin Resistance, IR) 有關的肥胖、高血壓、血脂異常、血管內皮功能異常等密切相關；此外，發炎症狀在糖尿病的發展過程中也扮演重要的作用，有研究顯示，血中 Fibrinogen, CRP (C-reaction Protein) 和 PAI-1 (Plasminogen Activator inhibitor-1) 等 3 種發炎標誌較高的病友，其糖尿病的發生率也較多。發炎症狀也改變人體內部凝血與抗凝血機制的平衡，在發炎的狀態下，體內凝血因素、纖維蛋白溶解抑制劑和血小板凝集作用活躍。同時，第 2 型糖尿病病友的血小板功能異常，在粥樣硬化的動脈管壁附著增加，血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 生成以及 ADP 和 5-HT (5-hydroxytryptamine) 的釋放增多，Ca<sup>2+</sup> 和 Mg<sup>2+</sup> 的平衡狀態改變，血管壁抗氧化能力減弱，血管內皮功能異

常，這些變化增加動脈內壁血栓形成的危險性。

Aspirin 具有抗發炎、抗血小板等多方面的作用，在糖尿病病友中的應用日益重要。研究顯示，Aspirin 作用於糖尿病病友可以減少發炎和過氧化物 (Reactive Oxygen Species, ROS)；作用於肝臟，降低肝臟葡萄糖製造；作用於血液和血管，增加對骨骼肌中胰島素之作用；促進胰島素作用下對葡萄糖的吸收和利用<sup>6</sup>。

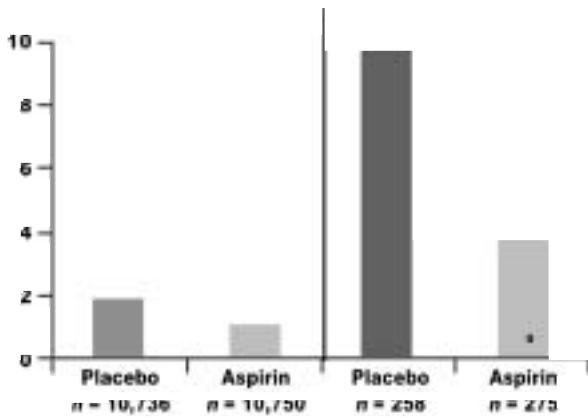
Aspirin 可降低糖尿病病友發生心血管事件的危險性，在美國進行的雙盲、對照治驗 (U.S. Physicians' Health Study) 中，糖尿病組的事後分析有 533 例，結果顯示，糖尿病病友服用 Aspirin (每兩天服用 325 mg) 後，發生心血管事件的危險性下降 61% (圖三右半側)。在糖尿病性視網膜病變的早期治療研究 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDR) 中，研究對象為 3,711 位糖尿病性視網膜病變病友，服用 Aspirin 的劑量為 650 mg/day，平均追蹤時間為 5 年，病友發生心肌梗塞的危險性下降而視網膜或玻璃體出血的危險性未見增加。在 HOT (Hypertension Optimal Trial) 治驗中，伴有高血壓、糖尿病組 1,501 位，服用 Aspirin 的劑量為 75 mg/day，平均追蹤 3.8 年，病友發生心肌梗塞的危險性下降 36%，發生主要心血管事件的危險性下降 15%，而 CNS (Central Nervous System) 出血的危險性未見增加。在 PPP (Primary Prevention Project) 治驗中，糖尿病組 1,031 位，服用 Aspirin 的劑量為 100 mg/day；對照組服用 Vitamin E，劑量為 300 mg/day，平均追蹤 3.7 年就提早終止，加上 Vitamin E 可能具有抗血小板的作用，病友服用 Aspirin 的依從性也較低 (僅為 28%)，因此尚需進行更深入的研究。

綜合分析上述治驗，可得到以下結論：糖尿病病友服用 Aspirin 作為初級預防的策略，發生心血管事件的危險性下降 10%；對於同時伴有高血壓的糖尿病病友，服用 Aspirin 發生心血管事件的危險性下降 51%；對於患有糖尿病的醫師，服用 Aspirin 後發生心肌梗塞的危險性更可以下降 61%。由此可見，Aspirin 降低具有高危險因素的糖尿病病友發生心血管事件的重要性。

美國糖尿病學會 (American Diabetes Association, ADA) 建議糖尿病病友使用 Aspirin 作為



Significant Lowering of Risk for Myocardial Infarction by Aspirin (Physicians' Health Study)



Adapted from Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;321:129-35

圖三：Aspirin 可降低糖尿病病友發生心血管事件的危險性（右側圖）

初級預防之條件如下：具有心血管疾病高危險因素的第1型和第2型糖尿病病友，也就是伴有高血壓、腎功能不全、血脂異常、吸菸、年齡超過40歲或有心血管疾病家族史的糖尿病病友。至於

Aspirin 作為次級預防之建議如下：有心肌梗塞病史、做過血管繞道手術、中風或短暫性腦缺血發作 (Transient Ischemic Attack, TIA)、周邊血管疾病、跛行或心絞痛的糖尿病病友<sup>7</sup>。美國心臟學會 (AHA) 和國家心肺和血液研究所 (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI) 的研究報告認為，Aspirin 作為代謝綜合症 (Metabolic syndrome) 的初級預防措施，是具重要性的，目前推薦使用低劑量 Aspirin，可取得良好效果且副作用小。但是，美國第3次全國健康和營養情況調查 (National Health and Nutrition Examination Survey III, NHANSE III) 結果顯示，許多糖尿病病友仍沒有使用 Aspirin。在臺灣東部的研究結果是，16,356 位糖尿病病友中，服用 Aspirin 的有 2,023 位 (12.4%)，未服用 Aspirin 的有 14,333 位 (87.6%)<sup>8</sup>。

綜上所述，糖尿病病友血小板功能異常，TXA<sub>2</sub> 釋放增多，其發生心血管疾病的危險性比平常人增加了 2~4 倍。一系列前瞻性的研究支持使用低劑量 Aspirin 作為糖尿病病友初級預防的策略，但是臨床上仍未普遍應用。ADA 和 AHA 一致推薦使用 Aspirin 作為糖尿病病友具心血管疾病高危險群之初級預防和次級預防措施，劑量為

75-162 mg/day，但應避免在 Aspirin 耐受性差和消化道出血的病友中使用。Aspirin 在體內代謝較快，腸溶錠抑制血栓形成的作用較為持久。

糖尿病的治療觀念越來越進步，我們要提供病友最理想的治療方案，新的口服胰島素和血壓控制藥物不斷問世，使用 Aspirin、降血脂藥物、胰島素、戒菸等措施可降低第2型糖尿病病友發生心血管事件的危險性。

總之，第2型糖尿病病友的血小板功能異常，增加了動脈內壁血栓形成的危險性；而 Aspirin 可降低糖尿病病友發生心血管事件的危險性；此外，ADA 和 AHA 一致推薦使用 Aspirin 作為心血管疾病高危險群初級預防和次級預防的措施，其劑量為 75-162 mg/day。

## Aspirin 在中風初級預防策略中重要作用之共識

根據 WHO (World Health Organization) 報告，2003 年全球有 1,760 萬人因心血管疾病死亡，占總死亡人數的 29.2%。其中，720 萬人死於缺血性心臟疾病，550 萬人死於腦血管疾病，390 萬人死於高血壓和其他心臟疾病。因心血管疾病死亡的病例中，約有 80% 發生在中、低收入國家。到 2010 年，心血管疾病將成為發展中國家的首要死因。全球每年有超過 200 萬人在心臟病發作或中風後存活下來，其中許多人需要繼續進行昂貴的醫療保健。臺灣目前心血管相關疾病的死亡率已經超過癌症的死亡率，腦血管疾病的死亡率為 53.46/10 萬人，心臟病的死亡率為 50.93/10 萬人，糖尿病的死亡率為 39.26/10 萬人，腎臟病的死亡率為 18.55/10 萬人，高血壓的死亡率為 8.67/10 萬人。WHO 的報告還指出，心血管疾病是可以預防的，通過聯合應用、簡便易行、成本/效益良好的策略來降低主要危險因素，超過 50% 由心臟病和中風引起的死亡或殘疾可以避免<sup>9</sup>。

血小板在心血管疾病的發展過程中佔著重要角色，其可附著在動脈粥樣硬化的斑塊上，進而形成危害生命的血栓。Aspirin 作為環氧合酶抑制劑，在抗血小板治療中的作用已經得到公認。關於 Aspirin 在心血管疾病初級預防的作用，國際上先後進行了 6 次大型治驗：PHS、BDT、

PPP、HOT、TPT、WHS。在PHS的結果顯示，服用Aspirin後，男性發生心肌梗塞的危險性明顯下降，但對中風和心血管疾病死亡率的影響尚不確定；在BDT的結果顯示，服用Aspirin後，男性發生中風的危險性和心血管疾病死亡率無明顯下降；在HOT的結果顯示，研究對象(包括男性和女性)服用Aspirin後，主要心血管事件和其發生率無明顯下降；心肌梗塞的危險性明顯下降，但對中風無明顯成效；在TPT的結果顯示，Aspirin可降低非致死性缺血性心臟病和血栓性中風的危險性；在PPP的結果顯示，Aspirin可降低心血管事件的發生率和死亡率，但對中風無明顯效果。WHS的結果引起了普遍關注，Aspirin可降低女性中風的危險性，尤其是降低缺血性中風和短暫性腦缺血的危險性，但對女性心肌梗塞和心血管疾病死亡率無明顯影響。對於65歲以上的女性，情況又有了新的變化，Aspirin可明顯降低女性心肌梗塞和初發心血管事件的危險性，而對中風無顯著影響<sup>10</sup>。

統合分析(Meta Analysis)的結果顯示，Aspirin在心腦血管疾病初級預防的作用上存在明顯的性別差異。Aspirin對女性心肌梗塞無明顯效果，OR 1.01 (95% CI, 0.84-1.21)，但能明顯降低男性發生心肌梗塞的危險性，OR 0.68 (95% CI, 0.54-0.86)；Aspirin能明顯降低女性中風尤其是缺血性中風的危險性，OR 0.76 (95% CI, 0.63-0.93)，但對男性中風無明顯效果，OR 1.00 (95% CI, 0.724-1.41) (表三)。Aspirin初級預防的絕對效果相當於：服藥6.4年，每1,000位女性可防止3例心血管事件的發生，每1,000位男性可防止4例心血管事件的發生，每1,000位女性可防止2例中風，每1,000位男性可防止8例心肌梗塞的發生。統合分析的結果還顯示，Aspirin在心腦血管疾病初級預防的效果與風險並存，會增加主要出血事件和出血性中風的危險性，相當於每1,000位女性會發生2.5例主要出血事件，每1,000位男性會發生3例主要出血事件，每1,000位研究對象會發生0.2例出血性中風。

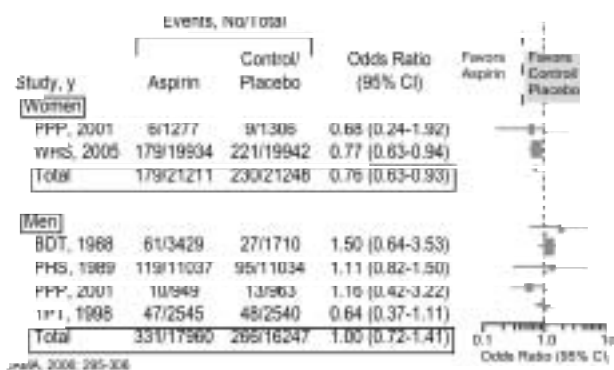
目前國外關於Aspirin在心腦血管疾病初級預防應用的指南主要有：AHA/ACC指南，建議當高危險病友10年心血管事件危險指數 $\geq 10\%$

時，使用Aspirin；The U.S. Preventive Service Task Force's 指南，建議當冠心病病友5年危險指數 $\geq 3\%$ 時，使用Aspirin；歐洲相關指南(The 3rd Joint Task Force & Other Societies)，建議當高危險病友10年心血管事件危險指數 $\geq 20\%$ 時，使用Aspirin。AHA/ACC指南同時還指出，在使用Aspirin降低冠心病發生的危險性時，應積極防止出血性中風<sup>11</sup>。AHA在2006年最新的報告中，建議當高危險病友10年心血管事件危險指數為6%~10%時，使用Aspirin；在充分估計服藥效果與風險的前提下，可使用Aspirin作為女性初發中風的初級預防措施；不主張使用Aspirin作為男性初發中風的初級預防措施。關於Aspirin的服用劑量，AHA建議當高危險病友10年心血管事件危險指數 $\geq 10\%$ 時，Aspirin的服用劑量為75~160 mg/day，作為心血管疾病初級預防策略。

日本在應用美國的相關指南時，根據實際情況進行調整。日本的流行病學研究結果顯示，日本人群中冠心病的發病率低於美國，女性尤為明顯；美國人群中出血性中風的發病率則明顯低於日本。因此，日本有關方面的建議是，同時患有高血壓和糖尿病的中老年男性以及同時患有高血壓、糖尿病和具有其他高危險因素的女性，可使用Aspirin進行心血管疾病初級預防<sup>12</sup>。目前臺灣腦中風學會(Taiwan Stroke Society)正在研究提出《預防首次中風的抗血小板藥物療法的建議》，相信適用於華人的相關指南將會制定出來並不斷完善。

綜合以上所述，Aspirin能明顯降低女性首次中風尤其是缺血性中風的危險性；Aspirin對男性首次中風無明顯效果；因此對於具有心血管

表三：Aspirin 能明顯降低女性中風，尤其是缺血性中風的危險性



疾病高危險因素病友，可考慮使用 Aspirin。由於目前關於亞洲人種的臨床隨機對照治驗和臺灣有關基礎流行病學資料還較為缺乏，因此在臺灣實行國外的指南時，應要非常慎重；鼓勵採用個體化的健康管理方法，並充分估計使用抗血小板藥物的療效和風險。

## Aspirin 反應的多樣性：僅是藥理學觀點或臨床實際現象？

心血管疾病是嚴重影響人類健康的疾病，目前全球每年因心血管疾病死亡的人數已位居各種疾病之首，根據行政院衛生署的資料顯示，2004 年國人因心血管相關疾病而死亡的人數已占死亡總人數的 30.6%。血栓形成在心血管疾病發展過程中扮演著重要的角色，目前主要使用抗血小板藥物如 Aspirin、Clopidogrel 等進行初級預防。

Aspirin 在使用過程中的副作用有腸胃道出血、消化不良、噁心、嘔吐、顱內出血、腹瀉、皮膚起疹子、中性白血球減少等。有研究表示隨著 Aspirin、Clopidogrel 等劑量加大，發生消化道出血的危險性會增加，Clopidogrel 並非替代 Aspirin 的安全藥物，而且 Clopidogrel 與 Aspirin 合用亦會增加主要出血事件的發生率（圖四）。但研究結果同時顯示，Clopidogrel 與 Aspirin 合用在心血管疾病高危人群中的益處大於可能發生的不良反應<sup>13</sup>。

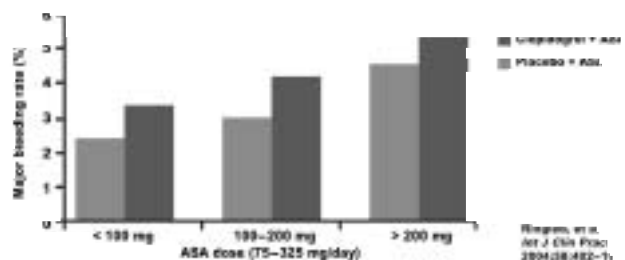
為解決 Aspirin 的腸胃道不良反應問題，研究者先後進行多種嘗試。一項雙盲交叉治驗選擇了 20 位健康志願者，比較服用傳統 Aspirin 錠和 Aspirin 腸溶錠對胃黏膜的損傷情況，研究結果顯示兩種 Aspirin 劑型在胃黏膜出血性糜爛評分、可見性損傷評分、黏膜出血量等統計指標有顯著差異；在胃黏膜的局部保護作用方面，Aspirin 腸溶錠優於傳統 Aspirin 錠。在另一項雙盲治驗（The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study, SPAF Study）中，研究對象為 1,330 位心房顫動病友，服用 Aspirin 腸溶錠預防缺血性中風，劑量為 325 mg/day，平均追蹤時間為 1.3 年。研究結果顯示，Aspirin 腸溶錠在主要併發症例數和年發生率等方面有明顯下降。此外，一項 Aspirin 胃腸耐受性治驗的結果顯示，Aspirin 腸溶錠比傳統 Aspirin 錠的胃腸耐受性好。上述治驗的結果表明，Aspirin 腸溶錠比傳統 Aspirin

錠有更好的胃腸道局部保護作用。

對於 Aspirin 胃腸耐受性差的病友，有研究建議 Aspirin 與氫離子幫浦抑制劑 (Proton Pump Inhibitor, PPI) 合用以降低 Aspirin 的胃腸道不良反應；而美國目前的指南則推薦使用 Clopidogrel 替代 Aspirin。一項隨機對照治驗比較了兩種方法的優劣，研究對象為 320 位服用 Aspirin 後出現潰瘍出血的病友，其中 161 位在潰瘍癒合後服用 Clopidogrel，其餘 159 位服用 Aspirin 和 Esomeprazole (PPI)，服藥時間為 12 個月。研究結果顯示，在 12 個月中，服用 Clopidogrel 組的累計出血復發率為 8.6%，而 Aspirin + Esomeprazole 組僅為 0.7%，前者是後者的 12.3 倍。因此，由 Aspirin 誘導的潰瘍出血病友中，採用 Aspirin 與氫離子幫浦抑制劑 (PPI) 以防止潰瘍出血復發，效果明顯優於使用 Clopidogrel，這一結果不支持目前所推薦的對 Aspirin 胃腸耐受性差者改用 Clopidogrel 的方法<sup>14</sup>。

非類固醇抗炎藥物 (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, NSAIDs) 分為 COX-2 選擇性與非選擇性抑制劑兩類，非選擇性 NSAIDs (如 Aspirin) 與上消化道不良反應密切相關；選擇性 COX-2 抑制劑 (如 Coxibs) 可減少上消化道出血、穿孔、潰瘍等不良反應。但是，有研究顯示僅服用選擇性 COX-2 抑制劑 Rofecoxib 而不服用 Aspirin，會增加病友發生心肌梗塞的危險性<sup>15</sup>。在 VIGOR Trial (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study) 中，4,047 位病友服用 Rofecoxib 50 mg/day，4,029 位病友服用 Naproxen 500 mg/次，每日 2 次，所有病友均不使用 Aspirin。VIGOR Trial 的結果顯示，在不使用 Aspirin 的病友中，嚴重血栓性心血管不良事件的發生率有明顯上升趨勢。而 CLASS Trial (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) 則

Adding clopidogrel to ASA increases the risk of major bleeding



圖四：Clopidogrel 與 Aspirin 合用增加主要出血事件的發生率



允許使用 Aspirin，劑量  $< 325$  mg/day，其結果顯示，嚴重血栓性心血管不良事件的發生率與對照組無顯著差異。因此，Rofecoxib 對血小板的功能無明顯好處，不應被用於心血管疾病的預防。2006 年最新的報告顯示，藥物對 COX-1 和 COX-2 選擇性抑制的程度與發生心血管或胃腸道不良反應的危險性有關，著重於抑制 COX-1 則胃腸道不良反應的危險性上升，著重於抑制 COX-2 則心血管不良反應的危險性上升<sup>16</sup>。Aspirin 的使用劑量上，80 ~ 325 mg/day 即可有效抑制 95% 的 COX-1，超過 500 mg/day 可導致對 COX-2 的抑制。關於 Aspirin 抗血小板凝集作用的大小是否為依賴於劑量，以及 Aspirin 最佳的推薦使用劑量範圍，尚需進行更多的臨床治驗研究來進一步確定。

Aspirin 抗藥性 (Aspirin Resistance, AR) 是目前普遍關注的問題。Aspirin 抗藥性從廣義上講，是指臨床治療無效；從生物學意義上講，是指 Aspirin 在人體內外失去了抗血小板的作用。由於其抗血小板效果的變異性很大，通常把標準劑量 ( $\geq 75 \sim 325$  mg/day) Aspirin 抑制血小板功能無效稱為抗藥性、無反應或治療失敗，目前尚無普遍接受的定義、評估標準以及與臨床結果之間明確的關聯 (表四)。有學者把 AR 分為臨床 AR、生物化學 AR、藥理學 AR、功能性 AR<sup>17</sup> 以及藥物代謝動力學 AR (type 1)、藥效學 AR (type 2) 和假性 AR (type 3)<sup>18</sup>。

目前關於 AR 的診斷主要從血小板凝集、出血時間和血栓素形成等方面進行評估，包括血小板凝集實驗、PFA-100 (platelet function analyzer)、皮膚出血時間、尿血栓素測定 (Urinary Thromboxane Excretion) 等方法，但均有不同程度的局限性。從臨床的角度分析出現 AR 的原因，可能是病友服藥的依從性差，或吸菸產生的自由基刺激血小板凝集等。從藥效學的角度來看，AR 可能與劑量有關，Aspirin 的抗血小板或抗發炎作用可能是有劑量依賴性的；長期服用可能會降低人體對 Aspirin 的生物反應；可能由於藥物的交互作用，其他 NSAIDs 抑制了 Aspirin 引導的 COX-1 乙醯化作用，從而減弱長期的抗血栓效果。從生物學的角度來看，AR 可能與 Aspirin 對 TXA<sub>2</sub> 的生物不敏感、存在血小板啟動的替代途徑、前列腺素樣化合物的出現、血管

炎症等因素有關。從遺傳學的角度來看，AR 可能與 COX-1 基因多樣性和/或基因突變有關，抑制 Aspirin 引導的 COX-1 乙醯化作用；醣蛋白 IIb/IIIa 受體的多樣性亦可造成 AR。

綜上所述，Aspirin 腸溶錠片比傳統 Aspirin 錠的胃腸耐受性好，有更好的局部保護作用；採用 Aspirin 與 PPI 防止潰瘍出血復發，效果明顯優於使用 Clopidogrel；同時 Aspirin 在人體的反應具有多樣性，未來的研究課題可能是減少使用 Coxibs 發生心血管不良反應事件的危險性方面，如 Aspirin 與 COX-2 抑制劑合用可減少心血管不良反應事件的危險性。

## 討論

前些年關於心血管疾病的流行病學資料中，日本的資料比較多，其中包括很多關於出血性腦中風的資料，但奇怪的是有關於其臨床治療和手術的病例並不多。然而，由臺灣發表關於流行病學資料較少。對於糖尿病病友而言，心血管疾病是一個高危險因素。國外有關研究資料表示，Aspirin 已經在心血管疾病的初級預防和次級預防應用。

關於 Aspirin 在初級預防的作用，臺灣本土的相關資料比較缺乏，在腦中風方面僅有為數不多的幾篇。今後應該在臺灣進行更多這方面的研究，具體探討有關危險因素以及 Aspirin 有效劑量、適用群等等，不是只依靠個人的經驗。

關於 Aspirin 的劑量，國外使用的劑量範圍較廣，為  $75 \sim 150$  mg/day，隨著 Aspirin 的劑型不同，劑量也會有所改變，這一問題需要進一步研究。40 歲以上病友的危險因素已經很高，目前一些更年輕的病友可能已需要使用 Aspirin 進行初級預防。此外，Aspirin 在初級預防男女有別，即分別在預防男性心肌梗塞和女性首次中風方面有明顯效果。

目前關於 Aspirin 劑量的研究資料，基本上都是關於白人的，但是東方人和西方人 (白人) 之間存在著差異，因此在臺灣應用這些資料時應當慎重考慮。很多東方人的用藥劑量要比美國白人小，白人使用 Aspirin 的劑量可能不適合於東方人，這一方面還需做進一步的研究。和白人相比，東方人腦中風的發病率較高，出血性中風佔全部中風的百分比亦高於美國。日本的有關研究



表四：各種病友族群中出現Aspirin Resistance 的比例

| Patient population | n   | Aspirin dose(mg/day) | Platelet function assay    | % aspirin resistance | Reference                   |
|--------------------|-----|----------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------------|
| AMI                | 143 | 75-160               | Platelet aggregation ratio | 1.4-9.8              | Hurlen et al. 1988          |
| CABG               | 40  | 325                  | Bleeding time              | 43                   | Buchanan & Brister 1995     |
| Stroke             | 80  | 1500                 | Aggregation                | 36                   | Grotemeyer et al., 1991     |
| Stable CAD         | 325 | 325                  | Optical aggregation        | 5.5                  | Gum et al., 2001            |
|                    |     |                      | PFA-100                    | 9.5                  |                             |
| Stable CAD         | 422 | 81-325               | PFA-100                    | 23                   | Wang et al., 2003           |
| Stroke             | 53  | 100                  | PFA-100                    | 34                   | Grundmann et al. 2003       |
| Diabetes           | 158 | 100                  | PFA-100                    | 22                   | Fateh-Moghadam et al., 2003 |

已經提出這個觀點，應該要加以重視，因其與華人的情況比較類似，進行初級預防時要認真考量不同種族用藥量與中風病因之差異。

關於使用Aspirin作初級預防最有效劑量的問題，目前臺灣沒有很多本土的資料可供參考，75 mg/day的劑量有人用過，相對來說比較適合。臺灣腦中風比較多，應注意避免用藥引起的危險，建議當高危險病友10年心血管事件危險指數 $\geq 20\%$ 時，使用Aspirin作為心血管疾病初級預防措施。

腦中風有腦缺血及腦出血兩大類型，其中腦缺血佔全部腦中風80%，為腦中風最大類型。腦缺血致病原因為血管堵塞，血管堵塞之危險因素以糖尿病、高血脂、代謝綜合症為主。因此建議有以上危險因素者，可使用Aspirin進行腦缺血之初級預防。高血壓為腦出血之主要原因，使用Aspirin對腦出血預防沒有幫助而且可能加重病情，根據英國高血壓學會2004年治療準則<sup>19</sup>，50歲以上10年心血管風險大於20%且血壓控制良好情況下方可考慮使用低劑量Aspirin進行初級預防，因此不建議僅有高血壓之病友使用Aspirin進行初級預防。

關於何種人群應使用Aspirin進行初級預防，目前還沒有臺灣本地的有關資料。在糖尿病方面，根據美國、歐洲和日本的資料，糖尿病病友使用Aspirin來當初級或次級預防之機會甚多，臨床醫師可以列為重要參考。

Aspirin與COX-2抑制劑合用的課題，目前還沒有研究資料證實，可能是未來的一個方向，希望能達到抑制COX-1和抑制COX-2之間的平衡，COX-2抑制劑合用低劑量的Aspirin可能可以降低發生心血管疾病的危險性，但使用時要注意適應症的選擇。

## 參考文獻

- 1.Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001; 103: 1718-20.
- 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: 71-86.
- 3.Ridker PM, Cook NR, I-Min Lee, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-304.
- 4.Patrono C, Garcia R, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373-83.
- 5.Whiteley L, Padmanabhan S, Holen D, et al. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care* 2005; 28: 1588-93.
- 6.Nobles-James C, James EA, Sowers JR. Prevention of cardiovascular complications of diabetes mellitus by aspirin. *Cardiovascular Drug Review* 2004; 22: 215-26.
- 7.Standards of Medical Care in Diabetes-2006. American Diabetes Association ADA. *Diabetes Care* 2006; 29: S4-42.
- 8.Fu CC. Prevalence and associated factors of aspirin use among adults with diabetes in eastern Taiwan. *Tzu Chi Med J* 2005; 17: 233-7.
- 9.WHO Briefing INB5, Oct. 2002.
- 10.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: 1293-304.
- 11.Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001; 104: 1577-9.
- 12.Morimoto T, Fukui T, Lee TH, et al. Application of U. S. guidelines in other countries: aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in Japan. *Am J Med* 2004; 117: 459-68.
- 13.ADRAC. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2004; 23: 14-5.
- 14.Francis KL, Jessica YL, Lawrence CT, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-43.
- 15.Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. The VIGOR Study

- Group: comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
16. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116: 4-15.
17. Deepak L. Bhatt, Eric J. Topol. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 15-28.
18. Weber A, Przytulski B, Schanz A. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 13: 37-40.
19. Williams B, Poulter N, Brown M, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV):summary[J]. *BMJ*, 2004; 328: 634-40.

# The Best Usage of Aspirin in Primary Prevention

## — Indication, Dosage and Ethnic Issues

Chung-Sheng Lin<sup>1</sup>, Wayne H-H Sheu<sup>2</sup>, Chang-Ming Chern<sup>3</sup>, Chau-Chung Wu<sup>4</sup>,  
Low-Tone Ho<sup>5</sup>, Chung Y. Hsu<sup>6</sup>, Tsui-Lieh Hsu<sup>7</sup>, Yuk-Keung Lo<sup>8</sup>, and Ming-Fong Chen<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,  
Chung Shan Medical University Hospital,*

<sup>2</sup>*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,  
Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan,*

<sup>3</sup>*Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taiwan,*

<sup>4</sup>*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital,*

<sup>5</sup>*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,  
Taipei Veterans General Hospital,*

<sup>6</sup>*Dr, Chi-Chin Huang Stroke Research Center, Taipei Medical University*

<sup>7</sup>*Division of Cardiology, Taipei Veteran General Hospital,*

<sup>8</sup>*Section of Neurology, Department of Medicine, Kaohsiung Veterans General Hospital*

Aspirin is a well-known drug applied in clinical therapy. However, results of aspirin researches and clinical trials are different from traditional therapeutical guidelines. Some new conclusions emerged. Aspirin takes in a prevention role in some diseases, such as cardiovascular (CV) events, diabetes, and metabolic syndrome. However, how to apply aspirin in primary prevention still needs more discussion. In this article, we discuss the effect of aspirin in the field of cardiology, stroke, diabetes and pharmacology. We also discuss the dosage and appropriate usage of aspirin in Taiwan's population. The content of this article included the view points of the benefit of aspirin in the prevention of CV events from cardiologist's, diabetologist's and neurologist's view. We also discuss the starring role of aspirin from pharmacological issues or clinical reality? The conclusions are that enteric-coated aspirin has good gastrointestinal tolerability than common caplets; Anti-platelet therapies such as long-term use of low dose aspirin (75-150 mg/day) can significantly reduce cardiovascular events; Aspirin can reduce the risk of first stroke in women and myocardial infarction in man; It also can reduce the risk of cardiovascular events in diabetes. Besides, American Heart Association and American Diabetes Association recommend that aspirin can be used as primary and secondary prevention in high risk population of cardiovascular disease. The individual management is recommended when people who have high risk of CV events and use aspirin in primary or secondary prevention. ( *J Intern Med Taiwan* 2007; 18: 1-10 )