

阿司匹林用于心血管疾病一级预防的专家建议

廖玉华¹ 杨天伦² 高传玉³ 郭涛⁴ 徐新娟⁵ 周晓芳⁶ 刘劲松⁷ 文重远⁸ 郑强荪⁹

[提要] 阿司匹林用于心血管病一级预防严重不足,主要原因是缺乏简便准确的人群筛选标准和使用安全性。本文汇集多学科专家共同讨论,专家建议以引起血管内皮损伤的危险因素作为简要的划分方法,对整体危险因素进行有效管理;在长期使用前进行出血风险评估,增加阿司匹林一级预防心血管病的临床净获益。

[关键词] 阿司匹林;血管内皮损伤;心血管病;一级预防

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.09.001

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** C

Expert advice on usage of aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease

LIAO Yuhua¹ YANG Tianlun² GAO Chuanyu³ GUO Tao⁴ XU Xinjuan⁵
ZHOU Xiaofang⁶ LIU Jingsong⁷ WEN Zhongyuan⁸ ZHNEG Qiangsun⁹

(¹Department of Cardiology, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; ²Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University; ³Department of Cardiology, People's Hospital in Henan Province; ⁴Department of Cardiology, the First Hospital Affiliated Kunming Medical University; ⁵Heart Center, the First Hospital Affiliated Xinjiang Medical University; ⁶Department of Geriatric, People's Hospital in Sichuan Province; ⁷Department of Gastroenterology, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology; ⁸Department of endocrinology, People's Hospital, Wuhan University; ⁹Department of Cardiology, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University)
Corresponding author: LIAO Yuhua, E-mail: liaoyh27@163.com

Summary The usage of aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease is seriously insufficient now. The main reasons of which are the lack of simple and accurate population screening criteria as well as the safety issue. Based on the suggestion from multi-disciplinary experts, the risk factors for the vascular endothelial injury are proposed to be simple criteria for the evaluation of high risk population. While, bleeding risk assessment before long term aspirin usage could add net clinical benefit on the primary prevention of cardiovascular disease.

Key words aspirin; vascular endothelial injury; cardiovascular disease; primary prevention

心血管疾病是威胁我国居民健康的重大公共卫生问题。《中国心血管病报告 2013》显示,全国现患高血压约 2.7 亿人、血脂异常约 2.0 亿人,心血管病死亡位于城乡居民总死亡原因的首位。该报告预测,未来 10 年我国心血管病患者人数仍将快速增长。血脂异常和高血压是引起动脉粥样硬化的主要危险因素。动脉血管内皮损伤,动脉粥样硬

化血栓形成是导致心脑血管事件的病理基础。有效的抗血小板聚集治疗能够明显降低首发心血管疾病及总体死亡率。临床实践证明阿司匹林是有效抑制血小板聚集的药物,我国阿司匹林一级预防的使用严重不足,高危人群中阿司匹林的使用率仅为 14.09%^[1]。阿司匹林一级预防不足的主要原因是缺乏简便、准确的人群筛选标准和阿司匹林使用安全性。本文汇集心内科、内分泌科、消化科等多学科专家,共同讨论阿司匹林一级预防心血管病的热点问题。

1 阿司匹林一级预防人群筛选

阿司匹林心血管疾病一级预防的合适人群各国指南推荐略有不同。美国胸科医师学会(ACCP)第 9 版^[2]明确建议年龄 > 50 岁的人群使用阿司匹林,且阿司匹林是唯一推荐用于心血管疾病一级预防

¹华中科技大学协和医院心内科(武汉,430022)

²中南大学湘雅医院心内科

³河南省人民医院心内科

⁴昆明医科大学第一附属医院心内科

⁵新疆医科大学第一附属医院心脏中心

⁶四川省人民医院干部医疗科

⁷华中科技大学协和医院消化内科

⁸武汉大学人民医院内分泌科

⁹第四军医大学唐都医院心内科

通信作者:廖玉华, E-mail: liaoyh27@163.com

的抗栓药物。2014年ESC血栓工作组《阿司匹林心血管一级预防意见书》中推荐心血管疾病风险率较高的患者使用低剂量阿司匹林进行一级预防,其中心血管疾病高风险率定义为包括死亡、心肌梗死及卒中在内的主要心血管事件数 $\geq 2/100$ 病人年^[3]。基于国内外研究结果及指南推荐,2011年《中国心血管疾病预防指南》明确推荐10年心血管疾病风险 $>10\%$ 的人群应使用阿司匹林进行一级预防。基于疗效及药物经济学的综合考虑,国内外绝大部分指南均认可在心血管高危人群中使用阿司匹林进行一级预防。

对于高危人群的筛选需要行之有效的心血管风险评估工具。半个多世纪以来,不同国家和地区展开了针对本国或本地区人群的心血管危险因素研究,先后产生了多种心血管风险评估工具,并不断完善,试图更准确地对整体人群进行危险分层划分。目前常用心血管疾病基线风险率评估工具包括 Framingham 冠心病(CHD)风险评估积分、ESC SCORE 评分系统以及 AHA/ACC 工作组风险评估方程。Framingham CHD 风险评估积分低危为 $<10\%$,中危 10% 至 20% ,高危 $>20\%$; Framingham 危险评估模型应用最广泛,但该模型可能高估了我国人群的心血管风险^[4]。2010年《心血管疾病一级预防中国专家共识》中使用国人缺血性心血管发病危险的评估方法和评估工具,针对我国人群的心血管危险因素情况用于35~59岁人群,预测该人群未来10年冠心病、脑卒中和心血管疾病死亡的风险,但该评估工具有可能导致短期低危患者因不治疗而错过早期预防的时机,特别是对于年轻患者而言,及时的干预危险因素或采取一级预防治疗手段有可能降低远期心血管事件的发生率。

值得关注的是,内皮损伤是动脉粥样硬化形成和斑块不稳定的基础病变,高血压、血脂异常、糖尿病、吸烟等均可导致血管内皮损伤。阿司匹林近年来被证实可干预或延缓动脉粥样硬化进程的多个环节^[5],这些作用不局限于抗血小板聚集机制,还有抗氧化应激与血管内皮保护作用等。因而对血管内皮损伤的保护及抑制内皮损伤后的血小板聚集,是阿司匹林能够有效进行一级预防的重要病理生理机制。目前临床尚缺乏针对血管内皮损伤直接检测方法。

2 平衡阿司匹林一级预防获益/风险

阿司匹林心血管疾病一级预防的有效性毋庸置疑,而使用安全性问题是阿司匹林用于一级预防存在争议的主要原因。阿司匹林的不良反应以消化系统为主,其中以上消化道损伤更常见。有试验证明阿司匹林最常见的胃肠道不良反应是消化不良、恶心和呕吐,出血发生率相对较低^[6],阿司匹林

引起消化道损伤与剂量、剂型、联合用药等相关。一个50项随机对照研究的荟萃分析显示,阿司匹林导致消化道出血的绝对危险为每年 0.12% ,并与剂量相关^[7],阿司匹林肠溶片(100 mg/d)与阿司匹林普通片(100 mg/d)相比,可明显减少消化道损伤发生^[8]。当阿司匹林与氯吡格雷联合应用时,消化道出血发生率明显高于单用一种抗血小板药物,其风险增加2~3倍^[9-11],这也与消化科实际临床工作观察相符合。因此,为使一级预防人群得到更多的获益,应充分评估药物使用风险,在临床上注意筛查出血风险高危人群,同时对阿司匹林引起消化道不适或出血的问题应恰当对待,可在一定程度上避免消化道不良反应发生。国内外指南推荐,阿司匹林肠溶片,剂量75~100 mg/d,用于心血管一级预防。

幽门螺旋杆菌(HP)感染和非甾体类抗炎药为导致消化道出血的两大诱因。HP感染引起胃酸分泌增加,引发胃黏膜局部炎症反应,破坏正常的胃黏膜屏障,从而诱发胃十二指肠溃疡。我国HP感染率 $40\% \sim 90\%$ 。面对我国高HP感染发生率,可考虑应对一级预防中HP易患人群进行HP筛查并根除,以降低消化道不良反应发生。除HP感染外,在使用阿司匹林用于心血管疾病一级预防同时,也不可忽视对其他可能导致消化道出血的原因,例如吸烟、饮酒、过度劳累、应激等因素的影响。年龄也是消化道出血的危险因素,年龄越大,出血风险越高。

为了最大程度的降低抗血小板药物治疗引起的消化道损伤,临床医生可参照我国《抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识》推荐,在长期使用阿司匹林之前应按照标准化的流程进行风险评估和筛查,在使用阿司匹林一级预防前给予大便潜血(OB)检查,以排除当前有消化道活动性出血可能。对于使用阿司匹林后单纯出现消化道不适症状而无消化道出血事件时是否需要干预,也应在严格评估出血风险的基础上给予适当的处理手段,如可考虑对此类患者定期复查OB,避免严重消化道出血发生。质子泵抑制剂(PPI)是预防抗血小板药物相关消化道损伤的首选药物^[12]。我们认为PPI和阿司匹林联合使用的一预防治疗方案违背了一级预防的药物经济学核心观念,仅推荐心血管病二级预防和PCI术后的短期联用PPI;对于有高危出血风险的患者,建议以控制心血管危险因素为主,保护血管内皮功能,不建议这类患者应用ADP受体拮抗剂作为替代用于心血管疾病一级预防。

总之,目前国内外指南均认可阿司匹林用于心血管高危患者一级预防,建议10年及终生风险评估工具综合使用,对人群进行划分。以引起血管内

皮损伤的危险因素作为简要的划分方法,对整体危险因素进行有效管理,如高血压、糖尿病、血脂异常,在有效控制危险因素的基础上,加用阿司匹林进行心血管病的一级预防。为了增加阿司匹林一级预防的临床净获益,在长期使用前仍应进行出血风险评估,必要时可考虑将OB检测、HP检查作为常规筛查手段,避免出现严重消化道出血事件。阿司匹林一级预防的实施需要更广泛医生关注,多学科合作可以增加一级预防人群的净获益。

参考文献

- [1] 杨兆军,单忠艳,田浩明,等.中国四省市阿司匹林预防心血管疾病用药现状[J].中华糖尿病杂志,2011,3(1):22-26.
- [2] VANDVIK P O, LINEOFF A M, GORE J M, 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 [J]. Chest, 2012, 141: e637S-e668S.
- [3] HALVORSEN S, ANDREOTTI F, TEN BERG J M, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64: 319-327.
- [4] 刘静,赵冬,王薇,等.中国多省市心血管病危险因素队列研究与美国弗莱明翰心脏研究结果的比较[J].中华心血管病杂志,2004,32(2):167-172.
- [5] 廖玉华.心血管疾病一级预防中阿司匹林作用机制的研究进展[J].中华内科杂志,2013,52(10):878-879.
- [6] CAPRIE STEERING COMMITTEE. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) [J]. Lancet, 1996, 348, 1329-1339.
- [7] SEREBRUANY V L, MALININ A I, EISERT R M, et al. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials [J]. Am J Hematol, 2004, 75: 40-47.
- [8] DAMMANN H G, BURKHARDT F, WOLF N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1999, 13: 1109-1114.
- [9] YUSUF S, ZHAO F, MEHTA S R, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation [J]. N Engl J Med, 2001, 345: 494-502.
- [10] DIENER H C, BOGOUSSLAVSKY J, BRASS L M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patient (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2004, 364: 331-337.
- [11] BHATT D L, FOX K A, HACKE W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events [J]. N Engl J Med, 2006, 354: 1706-1717.
- [12] LIN K J, HERNÁNDEZ-DÍAZ S, GARCÍA RODRÍGUEZ L A. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy [J]. Gastroenterology, 2011, 141: 71-79.

(收稿日期:2015-07-29)