

· 指南与解读 ·

解读 2019 阿司匹林在心血管疾病一级预防中的应用中国专家共识

李小鹰

关键词:阿司匹林;心血管疾病;一级预防;专家共识

2019 年 8 月,中华心血管病杂志网络版发表了“2019 阿司匹林在心血管疾病一级预防中的应用中国专家共识”(2019 版共识)^[1]。对于中国心血管病预防指南(2017)中关于阿司匹林在心血管疾病一级预防的应用内容进行了更新^[2]。发表前,2019 版共识写作组为了充分征求广大一线医师的意见和建议,将初稿(征求意见稿)通过第三方丁香园专业网站在 5.2 万多主治及以上职称医师中进行了网络问卷调查,得到了积极反馈和高度肯定^[3]。现将 2019 版共识介绍和解读如下。

1 2019 版共识的更新背景

阿司匹林曾经广泛应用于动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的一级预防^[2,4-5]。但阿司匹林用于 ASCVD 一级预防时不能显著降低全因死亡率或心血管病死亡率,其主要获益是显著减少非致死性缺血事件,包括心肌梗死、短暂性脑缺血发作、缺血性脑卒中和主要心血管事件(心血管病死亡、非致死性心肌梗死和非致死性脑卒中);主要风险是显著增加非致死性大出血事件(胃肠道出血和颅内出血)^[6-7]。因此,只有在获益明显超过风险时,使用阿司匹林进行一级预防才有意义。2016 年美国预防服务工作组(USPSTF)复习 11 项阿司匹林一级预防试验,结论是在 10 年 ASCVD 风险 $\geq 10\%$ 的 50~69 岁成人中,使用阿司匹林有中等程度获益、且获益程度超过出血风险^[8,9]。USPSTF 推荐 10 年 ASCVD 风险 $\geq 10\%$ 、出血风险不增加、预期寿命至少 10 年、且本人愿意服用阿司匹林至少 10 年的 50~69 岁成人使用阿司匹林进行心血管病和结直肠癌的一级预防^[5]。

在欧美国家,近年来由于降压、戒烟和使用他汀类药物等其他一级预防措施的广泛应用,阿司匹林一级预防的获益-风险比已经较过去下降。2016 年 ESC 的心血管病预防指南提出:抗血小板治疗会增加大出血风险,故不推荐用于无 ASCVD 的人群(Ⅲ类推荐,B 级证据)^[9]。2018 年发表的 3 项大型临床试验显示,在未经获益和出血风险比评估的人群中,阿司匹林一级预防获益不明显^[10-14]。这些变化使临床医师对预防性使用阿司匹林产生明显困惑。晚近两篇关于阿司匹林一级预防研究的汇总分析,全面权衡了获益-风险比。第一篇汇总分析纳入 13 项随机对照试验,共计 164 225 例患者,基线 10 年心血管病风险平均 9.2%,平均随访 5.0 年^[6]。结果显示,阿司匹林显著减少主要心血管事件,同时显著增加大出血事件,主要心血管事件减少和大出血事件增

加的数量大致相当。因此,在总体分析人群中,阿司匹林增加出血的风险抵消了其减少缺血事件的获益,但总体人群没获益并不排除某些选择后的高危人群有可能获益^[6,15]。第二篇汇总分析纳入 15 项随机对照试验,共计 165 502 例患者,平均随访(6.44 $\pm$ 2.04)年^[7]。该研究是迄今为止对阿司匹林心血管病一级预防疗效的最大样本和最全面的考查。结果显示,阿司匹林用于一级预防能显著降低非致死性缺血事件,同时显著增加非致死性出血事件。进一步分析显示,在随访时间 ≥ 5 年的人群中,阿司匹林显著降低全因死亡率(-5% , $P=0.032$);在预期 10 年 ASCVD 风险 $\geq 7.5\%$ 的人群中,心血管病死亡率有降低倾向(-8% , $P=0.06$)。这些汇总分析的作者以及点评专家均指出,近年来其他预防措施的完善导致阿司匹林一级预防的净获益较前降低,因此,需要根据现有证据调整决策-分析模型,才能准确有效地筛选出使用阿司匹林获益大于风险的一级预防对象^[7,16]。

AHA/ACC 2019 版心血管病一级预防指南同样认为:阿司匹林不宜常规用于 ASCVD 一级预防,否则难有净获益。然而,适当使用阿司匹林仍然是 ASCVD 一级预防的主要措施之一,具体推荐内容有三条:(1)ASCVD 风险较高但出血风险不增高的 40~70 岁成人可考虑服用小剂量阿司匹林(75~100 mg/d)进行 ASCVD 一级预防(Ⅱb 类推荐,A 级证据)。(2)70 岁以上老年人不应为了 ASCVD 一级预防而常规服用小剂量阿司匹林(75~100 mg/d)(Ⅲ类推荐,B 级证据)。(3)出血风险增高的任何年龄成人,都不应该为了 ASCVD 一级预防而服用小剂量阿司匹林(75~100 mg/d)(Ⅲ类推荐,C 级证据)^[17]。过去 10 多年,我国专家曾经在多个相关的指南或专家共识中提出应用阿司匹林进行一级预防的建议^[2,18],对我国的心血管病一级预防工作起到了有益的推动作用。然而,随着近几年临床证据的积累,过去的推荐内容已经不再完全适用于当下,临床医师和普通民众对如何使用阿司匹林的问题普遍感到困惑。为此,2019 版共识写作组仔细复习了全部循证证据,决定撰写 2019 版阿司匹林在心血管疾病一级预防的应用中国专家共识,旨在指导各级医师在心血管病的一级预防工作中合理应用阿司匹林。

2019 版共识写作组认为,根据现有临床证据,一方面,阿司匹林用于 ASCVD 一级预防时必须十分谨慎;另一方面,目前尚不能认定阿司匹林没有一级预防价值。首先,对全部一级预防临床试验数据进行的最新汇总分析显示,阿司匹林仍然能够显著减少主要心血管事件^[6-7]。第二,无法落实其他一级预防措施(例如使用他汀类药物)的患者,可能更

DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2019.12.030

作者单位:100853 北京,解放军总医院第二医学中心心血管内科

需要使用阿司匹林^[15,17]。第三,仔细评估,依然可以找出获益-风险比相对合理的个体。阿司匹林一级预防主要适用于经积极干预危险因素后缺血风险仍然增高(10 年的预期风险 $\geq 10\%$)、出血风险不高、且本人愿意长期预防性服用小剂量阿司匹林的 40~70 岁成人^[5,16-17]。据此,对中国心血管病预防指南(2017)中关于阿司匹林在心血管疾病一级预防的应用内容进行了更新^[2]。

2 2019 版共识内容的主要亮点

2019 版共识结合了最新循证证据及我国国情,提出阿司匹林用于中国人群 ASCVD 一级预防的推荐意见,其内容有 3 个主要亮点。

亮点一:强调对于所有拟使用阿司匹林的患者,用药前必须采取 4 项措施(I 类推荐,C 级证据):(1)仔细权衡获益-出血风险比,筛查和排除出血高危人群,并在使用过程中定期或动态地评估获益-出血风险比,发现问题及时处理。(2)按照相关专科规范,采取降低消化道出血风险的防范措施,提前治疗消化道活动性病变(包括根除幽门螺杆菌),必要时预防性应用质子泵抑制剂或 H₂ 受体拮抗剂^[19]。(3)坚持健康生活方式(戒烟、慎酒、科学膳食及运动)并积极控制血压、血糖和血脂水平。高血压患者须将血压控制在 $< 140/90$ mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)时才考虑使用阿司匹林。(4)在处方阿司匹林之前先进行医患沟通,患者同意后开始应用。

亮点二:明确界定了下列 ASCVD 高危人群可以考虑服用小剂量阿司匹林(75~100 mg/d)进行一级预防(II b 类推荐,A 级证据):40~70 岁成人,初始风险评估时 ASCVD 的 10 年预期风险 $\geq 10\%$,且经积极治疗干预后仍然有 ≥ 3 个主要危险因素控制不佳或难于改变(如早发心血管病家族史),可以考虑服用阿司匹林降低缺血性心血管病风险。ASCVD 风险评估可参考 2017 版中国心血管病预防指南^[2]。主要危险因素包括:高血压、糖尿病、血脂异常(TC ≥ 6.2 mmol/L 或 LDL-C ≥ 4.1 mmol/L 或 HDL-C < 1.0 mmol/L)、吸烟、早发心血管病家族史(一级亲属发病年龄 < 50 岁)、肥胖(BMI ≥ 28 kg/m²)、冠状动脉钙化评分 ≥ 100 分或非阻塞性冠状动脉狭窄($< 50\%$)^[20-25]。不推荐对一级预防对象常规进行冠状动脉影像学检查。

亮点三:明确提出不建议下列人群服用阿司匹林进行 ASCVD 的一级预防:(1)年龄 > 70 岁或 < 40 岁的人群(III 类推荐,B 级证据):目前证据尚不足以做出一级预防推荐,需个体化评估。(2)高出血风险人群(III 类推荐,C 级证据):正在使用增加出血风险的其他药物(如抗血小板药物、抗凝药物、糖皮质激素、非甾体抗炎药物),胃肠道出血、消化道溃疡或其他部位出血病史,年龄 > 70 岁,血小板减少,凝血功能障碍,严重肝病,慢性肾病 4~5 期,未根除的幽门螺杆菌感染,未控制的高血压等。(3)经评估出血风险大于血栓风险的患者(III 类推荐,C 级证据)。

3 2019 版共识内容的简明流程图

为了方便一线医师的应用,2019 版共识写作组设计了应用阿司匹林一级预防人群筛查的简明流程图(图 1)。

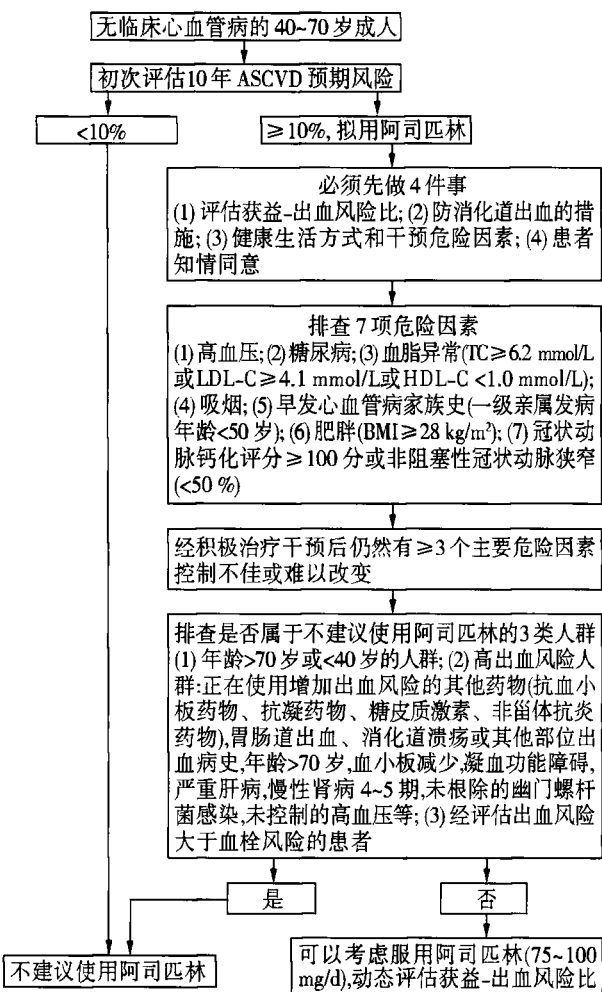


图 1 应用阿司匹林一级预防人群筛查的简明流程图

4 小结

阿司匹林用于抗栓已有 40 余年历史,用于一级预防也已长达 30 年,期间阿司匹林一级预防地位历经变化,甚至曾出现分歧。最新国内外指南或共识的推荐不谋而合,可以肯定的是,阿司匹林在心血管疾病一级预防中仍有重要价值,而用于高危人群及关注消化道保护是大势所趋。2019 版共识顺应时代,符合国情,有助于我国临床一线医师精准地使用阿司匹林,将对我国心血管疾病的一级预防提供重要的指导意义。

参考文献

[1] 2019 阿司匹林在心血管疾病一级预防中的应用中国专家共识写作组. 2019 阿司匹林在心血管疾病一级预防中的应用中国专家共识[J/OL]. 中华心血管病杂志(网络版), 2019, 2: 1000020(2019-08-19). DOI: 10. 3760/cma. j. issn: 2096-1588. 2019. 1000020.

[2] 中国心血管病预防指南(2017)写作组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南(2017)[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(1): 10-25. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2018. 01. 004.

[3] 李小鹰, 郭志强. 2019 阿司匹林在心血管疾病一级预防中的应用中国专家共识征求意见稿的网络问卷调查结果分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(11): 1155-1158. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-0126. 2019. 11. 009.

- [4] Maciosek MV, Coffield AB, Edwards NM, et al. Priorities among effective clinical preventive services: results of a systematic review and analysis[J]. *Am J Prev Med*, 2006, 31(1): 52-61. DOI:10.1016/j.amepre.2006.03.012.
- [5] Bibbins-Domingo K, U. S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(12):836-845. DOI:10.7326/M16-0577.
- [6] Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2019, 321(3):277-287. DOI:10.1001/jama.2018.20578.
- [7] Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23):2915-2929. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.501.
- [8] Mora S, Manson JE. Aspirin for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: advances in diagnosis and treatment[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(8):1195-1204. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.2648.
- [9] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(29):2315-2381. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106.
- [10] Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10152):1036-1046. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
- [11] ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16):1529-1539. DOI:10.1056/NEJMoa1804988.
- [12] McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16):1499-1508. DOI:10.1056/NEJMoa1800722.
- [13] McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16):1509-1518. DOI:10.1056/NEJMoa1805819.
- [14] McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16):1519-1528. DOI:10.1056/NEJMoa1803955.
- [15] Gaziano JM. Aspirin for primary prevention: clinical considerations in 2019[J]. *JAMA*, 2019, 321(3):253-255. DOI:10.1001/jama.2018.20577.
- [16] Pignone M. What is so hard about aspirin for primary prevention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23):2930-2931. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.502.
- [17] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(10):1376-1414. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.009.
- [18] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(1):13-35. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.01.004.
- [19] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识(2012 更新版)[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(3):264-270. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.03.027.
- [20] Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2014, 7(3):453-460. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000690.
- [21] Mitchell JD, Fergestrom N, Gage BF, et al. Impact of statins on cardiovascular outcomes following coronary artery calcium scoring[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(25):3233-3242. DOI:10.1016/j.jacc.2018.09.051.
- [22] Budoff MJ, Young R, Burke G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(25):2401-2408. DOI:10.1093/eurheartj/ehy217.
- [23] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24):e285-e350. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.003.
- [24] Chow BJ, Small G, Yam Y, et al. Prognostic and therapeutic implications of statin and aspirin therapy in individuals with nonobstructive coronary artery disease: results from the CONFIRM (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry) registry[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4):981-989. DOI:10.1161/ATVBAHA.114.304351.
- [25] Herscovici R, Sedlak T, Wei J, et al. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): what is the risk[J]? *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(17):e008868. DOI:10.1161/JAHA.118.008868.

(收稿日期:2019-09-16)

(本文编辑:顾菊芳)