

文章编号: 1672-3384 (2009) -03-0051-05

阿司匹林不同剂量、剂型对其疗效和安全性影响的探讨

【作者】 杨梅 陈莲珍*

中国医学科学院肿瘤医院药剂科 (北京 100021)

【中图分类号】 R973.2

【文献标识码】 B

阿司匹林 (aspirin), 又名乙酰水杨酸 (acetylsalicylic acid, ASA), 应用于临床已有百年历史, 在预防心脑血管疾病中发挥着重要作用。2009 年美国预防服务工作组在分析了 2002 年以来关于阿司匹林在心血管疾病一级预防中的研究后, 推荐鼓励 45 ~ 79 岁的男性和 55 ~ 79 岁的女性使用阿司匹林, 其对心脑血管疾病的潜在益处大于引起胃肠道出血的潜在危险^[1]。最新的研究再次肯定了阿司匹林在广大人群中的应用价值和地位。

药效学数据表明长期服用阿司匹林时 $30\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 即可充分抑制血小板血栓素产生, 但 $50 \sim 1300\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 均被美国 FDA 推荐使用, 因此关于阿司匹林的“正确”剂量一直存在争论。尽管进行了大量的临床研究, 但阿司匹林预防心脑血管疾病的最佳剂量仍未确定。国内阿司匹林的剂量多小于 $100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 而西方国家多为 $75 \sim 325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 在美国 $81\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 最常用, 占总处方量的 60%, 其次为 $325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 占 35%^[2]。阿司匹林剂量和剂型与疗效和安全性的关系仍处在研究中, 尚无一致结论。本文对近几年的相关研究进行综述, 以期能够为更加合理使用这一药物提供临床依据。

不同剂量对阿司匹林疗效和安全性的影响

Weisman 等^[3]对阿司匹林二级预防心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 和卒中的随机对照临床试验进行了研究, 他们以在二级预防中美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准使用的低剂量阿司匹林 ($50 \sim 325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 为标准, 进行了试验筛选。结果对 6 个试验的 6300 例患者的分析显示,

低剂量阿司匹林 ($50 \sim 325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 在心脑血管疾病的二级预防中具有良好的获益-风险比, 可有效降低高风险人群的 MI 和卒中及其他血管事件的发生率。虽然与安慰剂相比, 药物使胃肠道出血风险增加 2.5 倍, 但结果是可以控制的而且并未因此导致死亡。因此, 他们认为 $50 \sim 325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 应该是一个合理的剂量范围。

Fisher 等^[4]对低剂量 ($75 \sim 325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 阿司匹林作为心脑血管疾病二级预防的双盲对照试验, 荟萃分析和回顾性分析进行了研究。结果只有一个双盲试验直接比较了阿司匹林的两个不同剂量 ($81\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 比 $325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 虽然 $325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 有提高疗效的趋势, 但二者在疗效和安全性方面无差异。3 个荟萃分析发现在引起出血的不良事件中, $75 \sim 325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 之间无差异; 而另一个荟萃分析则表明剂量与出血事件间存在效应关系。一个荟萃分析发现阿司匹林 $75 \sim 150\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $160 \sim 325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 等效。2 个大型的低剂量 ($75 \sim 325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 阿司匹林的对照试验的回顾性分析得出了不同的结果: 一个分析表明在预防心脑血管事件的发生上, 不同剂量间没有差别, 而提高剂量可明显增加因出血导致的死亡; 另一个则发现药物与疗效之间存在剂量-效应关系。综合这些数据, 研究者认为低剂量阿司匹林间安全性无差别, 而且至少 $75\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 与 $325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 等效。

Hennekens 等^[5]对有闭塞性血管病史的患者应用阿司匹林进行二级预防的临床试验进行了荟萃分析, 结果表明剂量在 $75 \sim 1500\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 之间

* 通讯作者: 陈莲珍, 副主任药师, E-mail: yjkelz@163.com

对预防 MI、卒中和心血管死亡的获益相当。在急性 MI 时和急性闭塞性卒中期间, 162.5 ~ 325mg 的负荷剂量可迅速起效, 发挥抗血栓形成作用。在一级预防的试验中, 美国医师健康研究 (PHS) 入选了 22 071 例 40 岁以上无心血管疾病病史的男性内科医师, 结果表明与安慰剂相比, 阿司匹林 ($75\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 至 $325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 隔日 1 次) 减少了首次 MI 的风险; 而另一个在女性中进行的大规模试验, 妇女健康研究 (WHS) 入选了 39 876 例 45 岁以上的美国女性医务工作者, 阿司匹林 (100mg 隔日 1 次) 减少了首次卒中的风险。更高剂量的直接比较表明可以产生额外的心血管获益。研究者认为, 目前 $75 \sim 325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 对于长期治疗和预防心血管疾病已足够了。

McQuaid 等^[6]对 22 个随机对照临床试验进行了荟萃分析, 结果表明与安慰剂相比, 阿司匹林增加了出血事件的风险, 但 $75 \sim 162.5\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $162.5 \sim 325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 之间并无统计学差异。

5 个随机临床试验比较了阿司匹林和安慰剂或不治疗对预防 MI 和卒中的作用^[7]。这些试验的阿司匹林剂量、治疗持续时间和选择的人群各不相同。在男性中, $160\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 始终可降低 MI 的风险; 而在女性中, 50 、 75 和 $100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 均没有显著降低 MI 的风险。因此, 在女性中有效剂量必须 $>100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。 75mg 和 $100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 在男性和女性中均无效, 因此有效剂量至少为 $160\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。在冠心病患者中, 预防 MI 复发和死亡的最低剂量是 $75\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 而在急性 MI 患者中为 $160\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。在有中风史或短暂性脑缺血发作的患者中, 已表明无论男女, $50\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 即可发挥作用。在急性中风患者中, $160\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 可有效预防卒中复发或死亡。 $160\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $80\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 引起出血的风险相同, 引起致死性出血的风险也相同。综合这些研究, 研究者认为 MI 和卒中之一、二级预防的最佳剂量应为 $160\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

Serebruany 等^[8]分析了 31 个随机临床试验中的 192 036 例患者的资料, 结果表明低 ($<100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)、

中 ($100 \sim 200\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)、高 ($>200\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 剂量阿司匹林与出血并发症严重程度之间存在剂量依赖关系。当与抗血小板药物和 (或) 抗凝治疗联用, 尤其当剂量 $>100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 时应警惕不良反应的发生。

英国抗血栓形成研究合作组对大量抗血小板治疗方案的随机对照试验进行了荟萃分析^[9], 共入选了 287 个研究的 135 000 例患者。结果表明长期用药时, $75 \sim 150\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 与更高的剂量等效, 而剂量与不良反应间似乎存在线性关系。Patrono 等^[10]的研究也得出了相似结论, 通过对多个试验的分析, 表明剂量与疗效间无剂量-效应关系, 而与不良反应间有剂量依赖性。研究者认为这些证据都支持在治疗各种血栓性疾病时应使用最低有效剂量 (如长期治疗时的 $50 \sim 100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 这很可能是疗效最大化而毒性最小的最合理策略。

Campbell 等^[11]对 2007 年以前的临床资料进行了荟萃分析, 涉及到 11 个临床研究的将近 45 000 例患者, 使用的阿司匹林剂量从 $30 \sim 1300\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。结果无论是 8 个前瞻性临床研究还是 3 个回顾性分析, 都一致表明阿司匹林剂量与疗效之间缺乏相关性, 剂量 $>75 \sim 81\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 未提高疗效反而与出血事件主要是胃肠道出血增加相关。因此研究者认为长期使用阿司匹林预防心血管疾病时剂量不应超过 $75 \sim 81\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 虽然临床中经常使用更高剂量, 但并不能提高疗效却增加胃肠道出血风险。作者同时也提到并不是所有人都应使用相同剂量, 一些小规模临床研究表明, 在某些特殊人群中 (如糖尿病患者) 使用低剂量阿司匹林无效, 需要使用更高剂量 ($1300\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 才能发挥作用, 但还需更多的大规模临床试验的证实。

CURRENT-OASIS 7 试验是在 ST 或非 ST 段抬高的急性冠脉综合征患者中进行的一项全球多中心, 随机的 2×2 析因设计的临床研究, 计划入组 18 000 ~ 20 000 例患者, 旨在评估大剂量方案和标准剂量方案氯吡格雷及高剂量 ($300 \sim 325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 和低剂量 ($75 \sim 100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 阿司匹林的疗效和安全性, 研究结果将有助于确定在急性冠脉综合

征患者的早期积极治疗策略中,两种药物的最佳剂量方案。

不同剂型对阿司匹林疗效和安全性的影响

研究表明,即使使用阿司匹林 $75\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 预防心脑血管疾病,仍可使胃肠道出血风险增加2倍^[12],因此人们积极寻找减少药物所致出血的方法。通过改变药物剂型,将普通片剂制成肠溶型和缓释型并已应用于临床。其理论基础是通过减少药物与胃黏膜接触和平稳释放,从而减少胃肠道不良反应的发生。这种方法的效果如何?许多学者对此进行了研究。

Cox 等^[13]的研究表明相同剂量的肠溶型阿司匹林疗效不如普通型,由于药物在小肠这种 pH 值接近中性的环境中释放,使得药物吸收减少,生物利用度降低,从而对血小板的抑制减弱。提高剂量虽可达到同等疗效,但又导致出血事件增加。因此研究者建议如果能耐受,最好选用普通型阿司匹林。既往一些研究也得出了相似的结论^[14,15]。

Weil 等^[12]进行的病例对照研究包括 1121 例患者和 2115 例对照,表明不同剂型阿司匹林未降低胃肠道出血风险。而 de Abajo 等^[16]进行的包括 2105 例患者和 11 500 例对照的研究也显示肠溶型阿司匹林未减少胃肠道出血的发生,而且似乎引起了更多的十二指肠黏膜损伤。

Derry 等^[17]进行的荟萃分析表明,长期应用阿司匹林可显著增加胃肠道出血的发生率。没有证据表明降低剂量或使用缓释型可减少胃肠道出血的发生。Beigel 等^[2]在其研究中也特别指出不应认为肠溶型阿司匹林较普通型减少了胃肠道出血的风险和因素。

但有一些研究的结果则与之相反。Van Hecken 等^[18]的研究显示肠溶型阿司匹林并没有降低对血栓素 B_2 和血小板聚集的抑制,因此肠溶剂型并未影响药物的抗血小板作用。但这个试验采用的是药物与安慰剂对照,而非药物不同剂型间的比较。张大真等^[19]的研究表明肠溶型阿司匹林在胃十二指肠黏膜损害和无黏膜损害患者中引起的消

化道不良反应无显著性差异 ($P > 0.05$)。

Dammann 等在健康志愿者中分别进行了肠溶型^[20]、缓释型^[21]和普通型阿司匹林胃肠道耐受性的比较。结果显示肠溶型、缓释型均较普通型减少了胃肠道毒性,提高了局部耐受性。类似的研究也得出了相同的结论^[22-25]。

Petroski 等^[26]将 80 例志愿者分为 4 组,分别给予安慰剂、普通型、缓释型、肠溶型阿司匹林,剂量均为 $325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,持续 3 个月。结果表明肠溶型阿司匹林明显减少药物所致的胃黏膜损伤,与安慰剂组相比并无明显差异。

Kelly 等^[27]进行的 550 例患者和 1202 例对照的研究表明,肠溶型、缓释型和普通型阿司匹林在降低胃肠道出血风险方面并无差异。但这一研究未考虑其他可能引起胃肠道出血的原因或非甾体抗炎药的同时使用。进一步分析发现肠溶型虽未减少胃肠道出血,但对胃黏膜有保护作用;而缓释型并未显示出这种作用。

Banoob 等^[28]通过分析 1980 - 1998 年的资料表明,肠溶型与缓释型阿司匹林相比,可发挥保护胃黏膜的作用。长期使用肠溶型比缓释型更安全,但还需进一步研究。

小结

虽然有以上诸多循证医学证据,但目前在广大人群中仍未确定阿司匹林一、二级预防的最佳剂量, $50 \sim 325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 应该是一个剂量选择的范围。剂量与安全性主要是胃肠道出血之间的关系虽仍未明确,但由于剂量与疗效之间无相关性的结论正趋向一致,所以较低剂量 ($< 100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 应是更好的选择,但这也提示我们如果出现阿司匹林抵抗,并不能通过提高药物剂量来克服。

综合现有研究,肠溶型或缓释型阿司匹林与安慰剂相比,并未降低胃肠道出血风险的情况得到了大量研究证实,但是否比普通型阿司匹林有优势尚需进一步研究。肠溶型虽然未降低胃肠道出血风险,但似乎可减少其他胃肠道不良反应的发生。缓释型目前尚未表现出任何明显优势。此

外, 目前有许多更新形式的阿司匹林正在研究中, 而且表现出一定优势, 如释放一氧化氮型阿司匹林 (NO-ASA), 希望这些变化能使药物的应用更加合理。但有关剂量与剂型的选择还受许多其他因素的影响, 需进行更多、更深入的研究。在临床实践中医生应根据个体的不同状态, 进行获益-风险评估, 制定个体化用药方案。

【参考文献】

- [1] US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease; U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2009, 150 (6): 396-404
- [2] Beigel R, Matetzky S, Fefer P, et al. Aspirin-issues in daily practice: an update. *Isr Med Assoc J*, 2007, 9 (4): 221-226
- [3] Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med*, 2002, 162 (19): 2197-2202
- [4] Fisher M, Knappertz V. The dose of aspirin for the prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22 (7): 1239-1248
- [5] Hennekens CH, Sechenova O, Hollar D, et al. Dose of aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease: current and future directions. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2006, 11 (3): 170-176
- [6] McQuaid KR, Laine L. Systematic review and Meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*, 2006, 119 (8): 624-638
- [7] Dalen JE. Aspirin to prevent heart attack and stroke: what's the right dose? *Am J Med*, 2006, 119 (3): 198-202
- [8] Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*, 2005, 95 (10): 1218-1222
- [9] 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
- [10] Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*, 2004, 126 (3Suppl.): S234-S264
- [11] Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, et al. Disease: a systematic review aspirin dose for the prevention of cardiovascular. *JAMA*, 2007, 297 (18): 2018-2024
- [12] Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br Med J*, 1995, 310 (6983): 827-830
- [13] Cox D, Maree AO, Dooley M, et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke*, 2006, 37 (8): 2153-2158
- [14] Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*, 2000, 101 (10): 1206-1218
- [15] Maree AO, Curtin RJ, Dooley M, et al. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46 (7): 1258-1263
- [16] de Abajo FJ, Garcia Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clinical Pharmacology*, 2001, 1: 1
- [17] Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: Meta-analysis. *BMJ*, 2000, 321 (7270): 1183-1187
- [18] Van Hecken A, Juliano ML, Depre M, et al. Effects of enteric-coated, low-dose aspirin on parameters of platelet function. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16 (9): 1683-1688
- [19] 张大真, 权正良, 李增烈. 长期服用小剂量肠溶型阿司匹林对胃十二指肠黏膜损害的病例对照研究. *胃肠病学*, 2006, 11 (7): 427-430
- [20] Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, 13 (8): 1109-1114
- [21] Dammann HG, Saleki M, Torz M, et al. Effects of buffered and plain acetylsalicylic acid formulations with and without ascorbic acid on gastric mucosa in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 19 (3): 367-374
- [22] Jaszewski R. Frequency of gastroduodenal lesions in asymptomatic patients on chronic aspirin or nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *J Clin Gastroenterol*, 1990, 12 (1): 10-13
- [23] Hawthorne AB, Mahida YR, Cole AT, et al. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by entericcoating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol*, 1991, 32(1): 77-83
- [24] Savon JJ, Allen ML, DiMarino AJ Jr, et al. Gastrointestinal blood loss with low dose (325 mg) plain and enteric-coated aspirin administration. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90 (4): 581-585
- [25] Blondon H, Barbier JP, Mahe I, et al. Gastroduodenal tolerability of medium dose enteric-coated aspirin: a placebo con-

trolled endoscopic study of a new enteric-coated formulation versus regular formulation in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*, 2000, 14 (2): 155-157

- [26] Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. *Clin Ther*, 1993, 15 (2): 314-320
- [27] Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, et al. Risk of aspirin?

associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*, 1996, 348 (9039): 1413-1416

- [28] Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric-versus nonenteric-coated aspirin. *Ann Pharmacother*, 2002, 36 (1): 163-166

文章编号: 1672-3384 (2009) -03-0055-04

华法林药效的影响因素

【作者】 朱剑萍 赵蕊*

浙江大学医学院附属邵逸夫医院药剂科 (杭州 310016)

【摘要】 华法林作为常用的抗凝药,因疗效确切日益受到临床重视,但也伴发严重的并发症如出血。华法林疗效的影响因素众多,如遗传、药物的相互影响、饮食、疾病等等,有待进一步阐明。

【关键词】 华法林;维生素 K;细胞色素 P450;遗传多态性

【中图分类号】 R973.2

【文献标识码】 B

华法林 (warfarin) 是 20 世纪 40 年代美国 Wisconsin 大学合成的香豆素类口服抗凝血药,因其疗效确切已被越来越多的医生认识和接受,目前被广泛应用于多种疾病的抗凝治疗,如瓣膜置换、非瓣膜病性房颤、电复律、冠心病、肺栓塞和深静脉血栓形成等。

维生素 K 的还原形式 KH_2 通过对维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 氨基末端谷氨酸残基的 γ -羧化作用,使其具有生物活性,促进凝血因子结合于磷脂表面,加速凝血过程。而华法林通过抑制维生素 K 环氧化物还原酶,阻止维生素 K 还原形式 KH_2 的形成,从而抑制新的血栓形成,限制血栓的扩大和延展,预防血栓脱落和栓塞的发生,最终有利于血栓的清除。除此之外尚能抑制抗凝蛋白调制素 C 和 S 的羧化作用。它的抗凝作用能被低剂量的维生素 K_1 拮抗。维生素 K_1 在肝脏中的蓄积使维生素 K 环氧化物还原酶通过旁路起作用。应用大剂量的维生素 K_1 治疗 (通常 > 5mg),通过启动维生素 K 环氧化物还原酶旁路,

能在 1 周内引起华法林抵抗。

华法林作为临床上常用的抗凝药物,临床常以凝血酶原时间 (PT) 及国际标准化比率 (INR) 作为其抗凝监测指标。患者使用华法林疗效个体差异大,临床用药剂量可以相差 20 倍左右,又易受其他因素影响血药浓度,治疗窗很窄,即使很小的剂量-反应变化也可能导致血栓或出血。因此如何正确使用华法林,合理监测调整剂量,已成为困扰临床医生的难题。

影响药效的因素——遗传因素

华法林为消旋体化合物,S-华法林的活性是 R-华法林的 5~8 倍,因此研究 S-华法林的代谢更有临床意义。S-华法林主要由 CYP2C9 代谢。肝脏酶遗传多态性与低剂量使用华法林时高出血并发症有关。细胞色素 P4502C (CYP2C) 不但主导维生素 K 依赖性凝血因子的生成,而且是香豆素类抗凝药物 (华法林) 的作用靶点。CYP2C9 等

* 通讯作者: 赵蕊, 博士, 副主任药师, E-mail: zhaorui20000918@yahoo.com.cn