

# 阿司匹林在缺血性脑血管病防治中的合理应用

张旭光,刘进普

(河北省深州市医院内一科,深州 053800)

**[摘要]** 阿司匹林是具有大量的循证医学证据和极佳的性价比的抗血小板药物,各国指南一致推荐为抗栓治疗的一线用药,被誉为“防治心脑血管事件的基石”。不合理及过度应用阿司匹林的现象比较常见,应用阿司匹林导致的消化道出血及/或脑出血也时有发生。严格把握适应证,合理应用阿司匹林,能有效地降低脑血管病的发病率,并最大限度地避免不良反应的发生。该文就阿司匹林的作用机制、药理特性、安全性以及阿司匹林在缺血性脑血管病防治中的合理应用做一综述。

**[关键词]** 阿司匹林;脑血管病,缺血性;合理用药

**[中图分类号]** R969.3

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1004-0781(2010)01-0117-02

阿司匹林是具有大量的循证医学证据和极佳的性价比的抗血小板药物,各国指南一致推荐为抗栓治疗的一线用药,被誉为“防治心脑血管事件的基石”。因为阿司匹林是人人都能负担得起的药物,加上人们对发生脑梗死及其出现后后遗症的担心和恐惧,在临床上经常可以见到不合理及过度应用阿司匹林的现象,应用阿司匹林导致的消化道出血及/或脑出血也时有发生。为了正确合理应用阿司匹林,减少不良反应的发生,现将阿司匹林在缺血性脑血管病防治中的合理应用做一综述。

## 1 阿司匹林的作用机制和药理特性

阿司匹林是一种环氧化酶-1(COX-1)抑制剂,可以乙酰化 COX-1 中 529 位丝氨酸的羟基,使环氧化酶发生不可逆的乙酰化而失去活性,从而抑制血栓素 2(TXA<sub>2</sub>)的合成。TXA<sub>2</sub>是血小板激活的一个重要通路,TXA<sub>2</sub>合成的受抑,阻止了血小板的聚集和释放反应,从而起到防止血栓形成的作用。阿司匹林的半衰期为 15~30 min。血药浓度达到峰值时间为 1~3 h。阿司匹林起效快,服用阿司匹林肠溶片后 6 h 内,即可检测出血小板功能受抑制,1 周后血液中的血小板被完全抑制。由于血小板缺乏细胞核,不能生成 COX-1,当停用阿司匹林后,新生的血小板重新进入血液循环,COX-1 的活性才得以恢复。一般血小板的寿命为 9~10 d,每天更新约 10%,停药 5 d 后,血液中血小板功能可基本恢复。阿司匹林也能抑制血管内皮细胞 COX-1,但内皮细胞 COX-1 可再生。大剂量阿司匹林还能抑制内皮细胞前列腺素合成酶,不利于抗血栓作用。目前推荐阿司匹林抗血栓形成的剂量是“小剂

量”,即不超过 325 mg·d<sup>-1</sup>。

## 2 阿司匹林防治缺血性脑血管病的临床试验证据

国际卒中试验(IST)和中国急性卒中试验(CAST)确立了急性缺血性卒中早期阿司匹林治疗的价值。Pooled 分析表明,发病 48 h 内开始阿司匹林治疗,每 1 000 例可减少 7 例再发卒中的危险,进一步减少 4 例死亡的危险,增加 2 例颅内出血的危险,总体上每 1 000 例中有 9 例净获益。目前阿司匹林是唯一经过循证医学证明有效并用于急性缺血性卒中治疗的抗血小板药物。

多项研究证明了阿司匹林在长期预防缺血性脑血管病中的价值。长期服用阿司匹林能够减少所有严重血管事件(卒中、心肌梗死和血管性死亡)的危险 13%~22%。每 1 000 例卒中或短暂性脑缺血(TIA)患者服药 3 a,血管性事件发生的绝对危险减少 36 例。服用小剂量阿司匹林(75~325 mg·d<sup>-1</sup>)引起出血的相对危险增加 71%,但颅内出血的危险性很小,长期治疗每年每 1 000 例至多 1 或 2 例,非致命性颅内出血的危险每年每 1 000 例约 3 例。

## 3 阿司匹林应用的安全性

应用阿司匹林的安全性已经得到大量临床试验的证实。1998 年发表于美国医学会杂志的荟萃分析显示,正确使用阿司匹林的获益是风险的 30~50 倍。2006 年发表于 AJM 的关于阿司匹林严重出血的荟萃分析显示,与安慰药相比,阿司匹林使每 1 000 人每年增加 1.2 例上消化道大出血和 0.3 例颅内出血,其增加的风险绝对值和驾车的风险类似。ETDRS 研究显示,糖尿病伴眼部血管病变者应用阿司匹林未增加眼部出血风险。尽管阿司匹林可以安全地应用于大多数患者,但在临床实践中,对于有出血性疾病、消化性溃疡、正接受华法林抗凝治疗以及严重肝功能不全等患者要慎用。

**[收稿日期]** 2009-03-18 **[修回日期]** 2009-04-20

**[作者简介]** 张旭光(1966-)男,河北深州人,副主任医师,学士,专业研究方向为心脑血管病临床诊治。电话:0318-3312651-8090, E-mail: zhangxuguang6536@tom.com。

#### 4 阿司匹林防治缺血性脑血管病的指南性建议

中国脑血管病防治指南<sup>[1]</sup>建议:对于无禁忌证、未溶栓的缺血性卒中患者,应在发病后尽早(最好48 h内)开始使用阿司匹林,溶栓的患者应在溶栓24 h后使用阿司匹林,阿司匹林推荐剂量 $150 \sim 300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,2~4周后改为预防剂量,或阿司匹林和缓释双嘧达莫复合制剂(阿司匹林25 mg,双嘧达莫200 mg),bid;大多数TIA患者首选阿司匹林治疗,推荐剂量为 $50 \sim 300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,也可使用阿司匹林和缓释双嘧达莫复合制剂(阿司匹林25 mg,双嘧达莫200 mg),bid,有条件者、高危人群或对阿司匹林不能耐受者可选用氯吡格雷 $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ;阿司匹林在缺血性脑血管病二级预防中的剂量为 $50 \sim 150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

美国心脏协会和卒中协会的指南建议:对具有心脑血管事件中、高危风险的人群(10年心脑血管事件风险超过6%~10%),推荐长期服用阿司匹林 $75 \sim 160 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 进行一级预防。不伴有任何其他危险因素的高龄高血压患者10a风险>6%,符合指南的用药标准;如果伴有第二项危险因素(糖尿病、代谢综合征、长期吸烟等),则无论年龄多大,都已达到指南10a风险6%~10%的标准,是应用阿司匹林进行一级预防的人群。

#### 5 阿司匹林应用中应注意的几个问题

对阿司匹林过敏者,使用氯吡格雷治疗是合理的。但是缺血性脑血管病的一级预防不推荐使用阿司匹林以外的其他抗血小板制剂,除非高危患者存在阿司匹林过敏、消化道溃疡出血或不能耐受阿司匹林等特殊情况。

阿司匹林与氯吡格雷联合应用增加出血危险。MATCH试验和CHARISMA试验评价了阿司匹林和氯吡格雷联合应用的疗效并未超过任一单药治疗<sup>[2]</sup>。对于缺血性卒中和TIA患者,不常规推荐阿司匹林与氯吡格雷联合治疗,除非有特殊的指征如冠状动脉支架或急性冠脉综合征等<sup>[3]</sup>。

抗血小板治疗及预防应本着个体化的原则。抗血

小板治疗和预防不能千篇一律,用药的尺度取决于危险因素轻重<sup>[4]</sup>。

高血压患者应有效控制血压之后再服用阿司匹林,用药期间血压控制的好坏十分关键,血压控制不佳者,应用阿司匹林不但无益,反而增加脑出血的风险。

腔隙性脑梗死患者的脑内小动脉存在着脑梗死和脑出血两种卒中的病理基础。腔隙性梗死、白质疏松、和皮层下微出血三者都是高血压脑小动脉病变的特征,都预兆有脑出血的危险。因此在腔隙性脑梗死患者应用阿司匹林时,要注意患者的年龄、未控制的高血压、淀粉样血管病变、严重白质病变、吸烟、阿司匹林剂量及MRI上T<sub>2</sub>\*梯度回波所见的微出血等重要脑出血的危险因素,以减少腔隙性梗死的脑出血<sup>[5]</sup>。

应用阿司匹林期间出现消化道出血,合理的治疗是同时应用奥美拉唑等质子泵抑制药,不推荐换用氯吡格雷治疗。

#### 6 结语

综上所述,阿司匹林在缺血性脑血管病的防治中具有不可取代的地位和作用,只要严格把握适应证,落实临床合理用药,就能有效地降低脑血管病的发病率,并最大限度地避免不良反应的发生。

[DOI] 10.3870/yydb.2010.01.047

#### [参考文献]

- [1] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:28,55.
- [2] SKLIUT M, JAMIESON D G. Update on antiplatelet agents, including match, charisma and esprit[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2008,10(1):9-16.
- [3] ADAMS R J, ALBERT G, ALBERT M J, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack [J]. *Stroke*, 2008,39(5):1647-1652.
- [4] 高旭光. 抗血小板治疗在缺血性脑血管病预防中的应用[J]. 中国实用内科杂志,2008,28(7):515-517.
- [5] 李焰生. 脑梗死二级预防应该使用阿司匹林[J]. 中华内科杂志,2007,46(8):625-626.