

第3版

老药新用

主 编 陈冠容



人民卫生出版社

老 药 新 用

第3版

主 编 陈冠容

主 审 王永铭

副主编 宋红萍 刘 忠 平成斌 黄丽萍

编 委

(按姓氏笔画为序)

平成斌 刘 立 刘 忠 齐江洪 许曼云

张寄銓 宋红萍 陈冠容 周培恩 黄丽萍

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

老药新用/陈冠容主编. —3 版. —北京:
人民卫生出版社, 2004. 5

ISBN 7-117-06064-6

I. 老… II. 陈… III. 药物-基本知识
IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 032587 号

老 药 新 用 第 3 版

主 编: 陈冠容

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 47.25

字 数: 1103 千字

版 次: 1981 年 9 月第 1 版 2004 年 6 月第 3 版第 7 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06064-6/R·6065

定 价: 85.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序

药品是临床治疗疾病的有力武器,随着医药工业的飞速发展,世界各国每年不断有新的药品推出上市。药品并非越新越好,越贵越好,也不是所有新药都能替代老的品种。

新药的研究开发上市,固然有其先进和某些优越之处,但由于上市时间短,人群观察的样本数受限,其临床疗效的评价与一些发生频度低于1/10000的不良反应尚不能被发现,具有固有的局限性。因此,上市后还需在广泛应用过程中,通过较长时间的监测,才能对其安全性和有效性作出全面的评价。而老药经过广泛而长时间应用的考验,对其疗效、药理作用、适应证以及不良反应具有较全面的认识。

近年来世界各国政府医疗费用支出日趋增加,医药资源消耗和浪费严重。为了节约财经费用和确保人人都享有医疗卫生保健,1988年WHO组织各国专家制定了国家药物政策指南(Guideline for National Drugs policy),对药物的选择本着安全、有效、优质、经济这一基本原则,以达到合理用药以及药物合理供应的目的。而老药及开发研究其新的临床用途,符合这一原则。

陈冠容教授等主编的“老药新用”一书,自第1版(1981年)、第2版(1992年)出版以来,深受读者欢迎。时隔近十年,为了充实新的概念和内容,作者在人民卫生出版社的大力支持下,对本书进行了第3版修订。我能有幸先读和审稿。阅后深感书稿内容丰富,汇集了大量国内外文献资料,对每一种药品药理作用的新概念和临床的新用途进行了充实和较详细的叙述,每一章节都有概述,同时附注引用文献以利读者检索。

尽管各国药品管理机构对药品的适应证、使用剂量、给药途径等在药品的使用说明书上作了较严格的规定,但科学技术的进步总是在不断探求中去发现,一些在某些病症中应用多年的药物也常常在临床实践探索中和偶然的机会发现其具有其他治疗作用(即老药新的用法),如最近国际医药互联网上报道发现癫痫的治疗药物托吡酯对银屑病有效;祛痰药乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化;治疗痛风的药物别嘌醇可改善心衰患者的血管扩张功能, α -受体阻断剂乌拉地尔可



用于治疗急性心梗等,这些老药容颜焕发青春,从而为进一步深入研究和扩大临床应用范围提供了有价值的参考。

本书文笔流畅易懂,是一本适合临床医师和药师以及医药院校学生阅读参考的好书,相信本书出版后,必将受到广大读者的欢迎。

王永铭

2004年3月

前

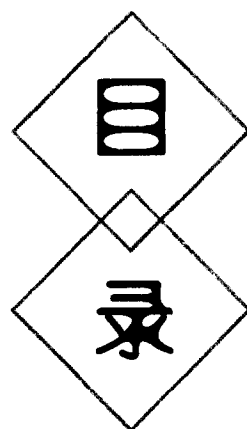
言

自《老药新用》于1981年出版,1992年修订以来,一直受到广大读者的青睐和支持。其间人民卫生出版社孙祖基先生在《中国药学杂志》上发表的题为“我国药学图书出版工作的回顾与展望”一文中对本书给予较高的评价,认为是一本深受广大读者欢迎的好书。随着医药科技的飞速发展,一些老药新的药理作用机制的阐明,从而扩大了临床治疗疾病的范围。大多数老药疗效确切并经受了长时间的临床考验,使用安全,不良反应认识全面,而且价格便宜,研究拓展其临床应用,不仅极大地丰富了临床治疗学内容,也为某些疾病的病因探索提供了新的视角。在人民卫生出版社的大力支持下,我们对《老药新用》第2版进行全面的修订,背景资料采用外文医学期刊网上数据库如Medline、Rxlist,和中文医药期刊网上数据库,以及Martindale; the Extra pharmacopoeia 32th Edition 和 Basic and Clinical pharmacology,《心血管药理学》等参考书籍。第3版保留原书的书写格式,增加了41个品种,并对第2版原有的71个品种进行了补充修订。全书共收集了112个药物,每章节开头列有“提要”便于读者了解该章节的主要内容;每一个药物末尾列出参考文献,便于读者查阅;对于收载药物的治疗新用途力求介绍较新的资料,当然对于老药增加新的适应证,还应经过严格的对照研究,本书收载的新用途仅供临床研究的参考,而不作为临床用药的依据。

由于国内外文献资料浩瀚,而我们自身水平有限,书中难免有许多不足之处,恳请广大读者和同道批评指正。为了提高本书的水平,继续邀请复旦大学药学院临床药理研究所王永铭教授审阅,人民卫生出版社药学分社宋秀全副社长对本书的出版给予了大力的支持,在此我们深表感谢!

编 者

2004年3月



第一章 前列腺素及抑制前列腺素合成药	(1)
阿司匹林	(1)
吲哚美辛	(17)
前列腺素 E ₁	(33)
第二章 心血管系统药物	(48)
第一节 血管扩张药	(48)
硝酸甘油	(49)
硝普钠	(58)
曲匹地尔	(70)
酚苄明	(74)
酚妥拉明	(78)
罂粟碱	(85)
米诺地尔	(89)
己酮可可碱	(93)
第二节 抗心律失常药	(106)
利多卡因	(106)
普萘洛尔	(115)
溴苄胺	(124)
三磷腺苷	(127)
二磷酸果糖	(134)
高血糖素	(141)
第三节 抗高血压药物	(146)
卡托普利	(147)
可乐定	(155)
硫酸镁	(163)
第四节 钙通道阻滞剂	(170)
硝苯地平	(171)
维拉帕米	(182)
粉防己碱	(190)



氟桂利嗪·····	(200)
第五节 调血脂药·····	(206)
辛伐他汀·····	(206)
氯贝丁酯·····	(213)
泛癸利酮·····	(216)
第六节 改善微循环药·····	(222)
山莨菪碱·····	(222)
东莨菪碱·····	(237)
第三章 抗微生物药物·····	(246)
四环素·····	(246)
米诺环素·····	(255)
克拉霉素·····	(259)
红霉素·····	(265)
利福平·····	(270)
万古霉素·····	(276)
克霉唑·····	(279)
克念菌素·····	(282)
酮康唑·····	(283)
大蒜素·····	(287)
黄连素·····	(294)
依沙吖啶·····	(300)
甲硝唑·····	(303)
呋喃唑酮·····	(316)
异烟肼·····	(322)
柳氮磺吡啶·····	(325)
第四章 消化系统药物·····	(329)
西咪替丁·····	(329)
甲氧氯普胺·····	(337)
多潘立酮·····	(344)
西沙必利·····	(348)
茴三硫·····	(355)
熊去氧胆酸·····	(359)
α -硫辛酸·····	(363)
第五章 神经系统药物·····	(367)



哌甲酯.....	(367)
甲氯芬酯.....	(370)
苯巴比妥.....	(374)
多塞平.....	(378)
卡马西平.....	(385)
苯妥英钠.....	(390)
丙戊酸钠.....	(396)
左旋多巴.....	(399)
新斯的明.....	(405)
加兰他敏.....	(409)
地西泮.....	(412)
碳酸锂.....	(417)
罗通定.....	(423)
氟西汀.....	(427)
丁螺环酮.....	(434)
 第六章 抗变态反应药.....	(439)
赛庚啶.....	(439)
色甘酸钠.....	(444)
 第七章 泌尿系统药物.....	(450)
氢氯噻嗪.....	(450)
螺内酯.....	(454)
非那雄胺.....	(461)
甘露醇.....	(464)
甘油.....	(471)
 第八章 酶制剂.....	(477)
胰蛋白酶.....	(477)
玻璃酸酶.....	(479)
抑肽酶.....	(484)
 第九章 免疫调节药.....	(491)
氯喹.....	(491)
青霉胺.....	(496)
环磷酰胺.....	(500)
左旋咪唑.....	(505)



香菇多糖.....	(512)
环孢素.....	(518)
沙利度胺.....	(532)
第十章 抗痛风药.....	(539)
秋水仙碱.....	(539)
别嘌醇.....	(545)
第十一章 抗肿瘤药.....	(553)
氟尿嘧啶.....	(553)
甲氨蝶呤.....	(558)
氮鲁米特.....	(564)
他莫昔芬.....	(567)
第十二章 血液系统药.....	(573)
双嘧达莫.....	(573)
肝素.....	(580)
第十三章 解毒药.....	(599)
亚甲蓝.....	(599)
纳洛酮.....	(607)
第十四章 维生素与营养药.....	(620)
维生素 C	(620)
维生素 E	(632)
维生素 K	(643)
叶酸.....	(652)
烟酰胺.....	(658)
维生素 B ₂	(661)
维生素 B ₆	(665)
精氨酸.....	(670)
第十五章 孕激素与抗孕激素药.....	(680)
黄体酮.....	(680)
米非司酮.....	(683)
第十六章 眼科用药.....	(690)

毛果芸香碱.....	(690)
乙酰唑胺.....	(693)
透明质酸钠.....	(698)
 第十七章 其他类.....	 (706)
硫喷妥钠.....	(706)
硫酸锌.....	(709)
七叶皂苷.....	(719)
氨茶碱.....	(726)
尿囊素.....	(733)
 中文索引.....	 (736)
 英文索引.....	 (739)

前列腺素及抑制前列腺素合成药



提要 前列腺素是在 1935 年发现的,当时以为它的来源是前列腺(实际上是精囊),因而命名为前列腺素。现已知前列腺素广泛存在于身体各处,具有广泛的生理活性。前列腺素是由花生四烯酸在前列腺合成酶作用下而形成的。它不像激素那样有一定的分泌腺,作用于一定的靶器官,而是在神经或激素的影响下,在局部释放。前列腺素既是激素又是神经递质。

1972 年维也纳国际会议上认为前列腺素很可能是激素产生效率的第二信使,而 cAMP 为第三信使。

前列腺素具有广泛的生理作用:兴奋妊娠子宫、胃肠道和心脏平滑肌,但对血管和支气管平滑肌则有抑制作用;此外还参与维持生殖功能等。近年来对前列腺素在某些疾病(如血栓形成、高血压、脑血管疾病、肺动脉高压、妊娠高血压综合征、消化性溃疡等)中所起的作用逐步被认识。本章所载的前列腺素 E_1 用于心脑血管疾病以及肺动脉高压、消化性溃疡、糖尿病周围神经病变等的治疗。阿司匹林和吲哚美辛早期作为解热、镇痛消炎药应用于临床。1971 年获知其有抑制前列腺素合成作用。以后发现阿司匹林具有抗血小板作用,其作用机制主要系抑制环氧化酶,阻碍花生四烯酸(AA)衍变为血栓素 A_2 (TXA_2)。故现临床广泛用于治疗冠心病、缺血性脑血管病、急性心梗溶栓治疗,预防减轻感冒症等辅助治疗。吲哚美辛不仅用于抗炎、抗风湿、止痛等,还具有降低颅内压,减轻脑水肿,抗肿瘤作用,使这些老药在临床治疗学方面发挥其应有的潜力。

阿司匹林(乙酰水杨酸)

Aspirin(Acetylsalicylic Acid, ASA)

阿司匹林(ASA)是经典解热镇痛药,早在 18 世纪就作为镇痛消炎药应用于临床,后来逐渐发现其具有抑制前列腺素(PG)合成及干预血小板功能的作用,以后日益广泛地作

SA068/1208

为抗血栓治疗剂用于心血管疾病。

【药理作用】

1. 抑制前列腺环素(PGI₂)的合成及血小板功能 ASA通过灭活脂肪酸环氧化酶而抑制前列腺环素(PGI₂)的合成及循环血中血小板的功能。目前已知当血管内发生血小板粘着及聚集过程时,随之释放多种血小板因子,包括5-羟色胺(5-HT)及血栓烷A₂(TXA₂)等,具有强烈的收缩血管活性,并导致血栓形成。Moulds^[1]观察指动脉及从尸检获得的冠脉条片对5-HT收缩及TXA₂的收缩反应,发现当在组织液稀释溶液中加入5-HT及TXA₂后,血管条片呈现强烈收缩反应。在体内发生血小板聚集1分钟后,组织中即出现5-HT及TXA₂。而ASA可阻止TXA₂的生成。

另一方面,PGI₂具有血管扩张活性,由血管内皮细胞产生。健康的血管产生PGI₂的浓度很低,当发生动脉粥样硬化或急性心肌梗死时,或作心血管插管检查时,PGI₂产生增多,因而认为PGI₂是血小板-血管内皮互相作用的调节因素,可制约由血小板激活所产生的影响^{[2][3]}。目前已证明ASA对PGI₂合成的抑制远不如对TXA₂的抑制明显。这是因为血小板不能合成新的蛋白质。一次口服ASA对血小板的抑制作用可持续1周,恰与血小板的寿命相当。给冠心病患者口服ASA,并测定血浆PGI₂及TXA₂的稳定代谢物6-酮-PGF_{1α}及TXB₂浓度,推算PGI₂/TXA₂的比值,结果口服40mg后血浆TXB₂明显减少,而6-酮-PGF_{1α}改变不明显。PGI₂/TXA₂比值失衡得到纠正。口服ASA 40mg·d⁻¹1周后,6-酮-PGF_{1α}虽受到抑制,但TXB₂接近完全控制。在急性心肌梗死病人,当TXB₂下降之际,ADP诱导血小板聚集率降低,血清磷酸肌酸激酶峰值降低,左室射血分数提高。故ASA可用作抗血栓治疗剂^[4~8]。

ASA对抗血小板影响与不可逆的乙酰化过程有关,因而能发挥对酶的持久灭活作用^[9]。此外还可能在花生四烯酸代谢的脂质氧化酶径路上,抑制过氧化氢脂肪酸过氧化物酶^[10]。因而ASA在抗血小板药物中优于吲哚美辛及其他非甾体抗炎药物,配合吲哚美辛可选择性增强ASA的抗血小板作用。硝酸盐制剂、β受体阻断剂均能协同ASA减少TXA₂的产生,其中硝酸盐制剂更能增加PGI₂的产生^[4]。

2. 直接的神经保护作用^[22] 神经保护作用的主要机制为抑制核转录因子κB(Ny-κB)的激活,减少自由基生成,抑制兴奋性氨基酸释放,抑制诱生型-氧化氮合酶的表达,增加神经细胞的缺氧耐受性,抑制炎症反应。关于阿司匹林神经保护作用的剂量,各研究报道不尽一致。Grilli等报道大剂量的阿司匹林(治疗慢性炎症时的剂量)有神经保护作用,而小剂量的阿司匹林(抗血栓形成时的剂量)无直接的神经保护作用;Moro等实验表明小剂量的阿司匹林同样有神经保护作用,较高剂量神经保护作用更明显。Khayyam等用大鼠大脑中动脉局灶性梗死模型,发现阿司匹林15mg·kg⁻¹及以上剂量可显著减少脑梗死体积,最大效应量为20mg·kg⁻¹,高于20mg·kg⁻¹并不增加疗效。多个研究结果表明,阿司匹林预处理对缺血性脑损伤有神经保护作用,缺血后应用阿司匹林对缺血性脑损伤无保护作用;但Fredduzzis等,发现大鼠大脑中动脉闭塞后10分钟应用硝基阿司匹林可显著减少细胞凋亡及脑梗死体积,表明缺血后应用硝基阿司匹林仍然有效。因此阿司匹林神经保护作用的剂量及时间仍有待进一步研究。

3. 抗癌作用^[23] ASA能增加天然杀伤细胞水平,促进干扰素和白细胞介素-2释放,促进癌症病人免疫系统功能恢复,因而表现为有效的抗癌作用,对病情较稳定者其疗效明



显。噻唑蓝(MTT)试验显示^[24]体外 ASA 对胃癌细胞株 SGC-7901 有细胞毒作用,与浓度和作用时间有相关性,³H-TdR 实验表明,ASA 对细胞 DNA 合成有抑制作用。流式细胞仪(FCM)显示,DNA 直方图上出现典型的亚二倍体“凋亡峰”,凋亡率在 7.8%~34.4%。使 S 期、G₂/M 期细胞比例升高,G₁期比例下降,呈一定剂量效应关系。电镜下见典型的细胞凋亡形态学特征:细胞核染色质致密浓缩,凋亡小体形成等。结果表明体外 ASA 对 SGC-7901 细胞增殖有抑制作用,可能与诱导细胞凋亡和阻止细胞周期的进展有关。

ASA 有抗肿瘤转移的作用。对于恶性肿瘤的转移和扩散,多年来积累的资料提示血栓可能保护着转移的瘤细胞使之不受到机体破坏,而抗凝剂通过预防或破坏瘤细胞周围的血栓,起到防止瘤细胞转移的作用。已发现癌病患者常有亚临床的血管内凝血,表现为凝血蛋白的异常、纤维蛋白的分解产物增加、血小板或纤维蛋白原消耗加速。试验发现有多种小鼠恶性肿瘤可有血小板减少,同时有肺部血小板聚集,这种肿瘤均易引起肺转移,而 ASA 可以减少转移,认为是由于抑制血小板的聚集,从而干扰瘤细胞自循环逸脱,同时与抑制溶酶体酶的释放有关。此外,通过抑制致痛物质 PG₂ 的合成,ASA 能明显缓解癌性疼痛,有试验显示 ASA 的镇痛效果优于口服可待因。

4. 阿司匹林对肾脏代谢的作用^[25] ASA 对尿酸具有双重作用,大剂量($>3\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$)促进尿酸排泄,而小剂量($1\sim 2\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$)则引起尿酸滞留。最近 Caspi 等研究了微小剂量的阿司匹林($75\sim 325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)对老年人肾功能和尿酸的影响。结果第 1 周服用 $75\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 阿司匹林后,患者平均血尿酸水平增加了 6.2%,平均尿酸清除率下降了 22.8%。在随后的第 2 周,尽管阿司匹林的用量上升到 $150\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,但血尿酸浓度和尿酸清除率逐渐回到接近基线水平。到第 3 周($325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$),血尿酸浓度和尿酸清除率与基线水平无显著性差异。结果显示阿司匹林能明显改变患者肾功能和尿酸清除能力, $75\sim 325\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 就能损害老年人肾功能和尿酸清除能力。

【临床新用途】

1. 缺血性卒中和短暂脑缺血

(1)急性期治疗:ASA 可显著降低脑卒中患者再次发生脑血管意外和死亡及非以死亡和非致死性脑卒中为终点的危险性,并且不显著增加出血性脑卒中的发生。医科院收集十所研究所的资料,观察对象是已经发生轻微卒中症状的病人,一半病人服 ASA 0.65g ,每日 2 次,另一半对照,观察 2 年。结果 ASA 组发展为卒中者仅 15%,而对照组为 42%。对已经发生了脑血栓或脑栓塞的病人,治疗可采用 ASA 加双嘧达莫(双嘧达莫)。ASA $2\sim 3\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2~3 次在进餐时服用;双嘧达莫 50mg ,每日 3 次,餐前服用,7~10d 后逐渐减量;用此法治疗 11 例脑血栓病人,10 例明显好转;6 例脑栓塞,3 例明显好转,1 例好转。也有推荐用“脑血管扩张合剂”。处方组成为:ASA 100mg 、罂粟碱 30mg 、安定 2.5mg 、烟酸 50mg 、维生素 B₆ 10mg ;也可用 ASA $100\sim 200\text{mg}$ 、芦丁 $20\sim 40\text{mg}$ 、维生素 C 100mg 、维生素 B₆ 10mg 的配方。Bousser^[11]认为对脑循环处于危险状态的病人,ASA 加双嘧达莫不比单用 ASA 有更多的好处。对抗脑缺血有效者主要是 ASA。

(2)一级预防用药:对健康人长期服用阿司匹林预防缺血性脑卒中的发生,目前尚无定论。英国组织协作组^[26]对 30 000 低危人群(无心、脑血管病史者)用抗血小板疗法的随



机对照临床试验,结果显示:ASA 虽然能降低 0.4%的心、脑血管病发病率,但经 5 年的长疗程预防治疗,其心、脑血管病发病的绝对减少数(4/1000),远低于高危人群的发病绝对减少数,但无显著统计学意义($P=0.09$)。死亡率的降低也不明显。而且发现,非但没有减少非致死性卒中发病率,反而伴有一个无显著统计学意义的发病率增高。可能是因为低危人群本身只有很低的心、脑血管病发病率,或是因为还没有足够大的样本量进行研究,所以还显不出统计学意义。因此建议在没有进一步研究,弄清其利弊关系前,不主张把阿司匹林作为一级预防药物推广应用。

(3)二级预防:二级预防旨在预防有动脉粥样硬化或有血栓形成趋向的高危人群,这类病人包括既往缺血性卒中、短暂脑缺血发作(TIA)、急性心肌梗死、既往心肌梗死和其他心血管疾病(不稳定和稳定型心绞痛、血管性疾病术后、周围血管性疾病、血栓栓塞症、心房纤颤、心瓣膜疾病等)。一项研究^[27]显示,阿司匹林在卒中预防中的好处特别大,卒中病人服用阿司匹林一年以预防卒中复发,结果每诱发一次胃肠道出血,却至少预防两次卒中复发;阿司匹林 I 期预防心肌梗死的好处较少,约 555 例接受阿司匹林治疗一年,结果每预防一次心肌梗死,却诱发 2~3 次胃肠道出血。

缺血性卒中的年复发率约为 4%~14%,其中卒中后 1 年内的复发率约 13%,此后 4 年,每年的复发率为 4%。因此,缺血性卒中的二级预防尤为重要^[28]。瑞典小剂量阿司匹林试验(SALT)采用随机、双盲和安慰剂对照方法主要研究了小剂量 ASA 对缺血性脑血管病的二级预防作用,试验共入选 3 个月内有 TIA、轻度缺血性卒中(发病后 3 周内生活能完全自理)或视网膜动脉闭塞史的患者 1360 例,ASA 组($75\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, $n=676$)和安慰剂对照组($n=684$),平均随访时间为 32.0(12~63)个月。结果显示:①ASA 组卒中和死亡的发生率(138/676)较对照组(171/684)降低 18%,相对危险性(RR)为 0.82(95%可信区间 CI, 0.67~0.99; $P=0.02$),性别之间无明显差异;②ASA 组及对照组卒中或 1 周内发生 2 次以上 TIA 需改变治疗措施的发生率分别为 14.9%(101/676)和 18.7%(128/684)(RR, 0.80; 95% CI, 0.63~1.01; $P=0.03$),两组卒中的发生率分别为 13.8%(93/676)和 16.4%(112/684)(RR, 0.84; 95% CI, 0.65~1.08; $P=0.11$)。同时 ASA 组出血发生率为 7.2%(49/676),较对照组 3.2%(22/684)高($P=0.001$)。

英国短暂脑缺血发作试验(UK-TIA)研究两种不同剂量的 ASA 对缺血性脑血管病的二级预防作用,试验共入选既往有 TIA 及可逆性缺血性卒中(神经系统症状在 1 周内恢复)的患者 2 435 例,73%为男性。随机分为 ASA1200mg 组(日剂量为 1200mg, $n=815$)、ASA 300mg 组(日剂量 300mg, $n=806$)和安慰剂对照组($n=814$),平均随访时间为 4(1~7)年,结果显示:重度卒中(神经损伤症状持续 1 周以上)、心肌梗死和血管性死亡(包括心肌梗死、卒中、肺栓塞、心瓣膜病、大动脉瘤破裂或胃肠道大出血等导致的死亡和不明原因的猝死)的发生率:ASA 1200mg 组 20.1%(162/806),ASA 300mg 组 19.9%(162/815),均较对照组 22.5%(186/814)稍低。ASA 两组间比较,RR=1.03(95% CI, 0.83~1.29),两组合并后与对照组比较,RR=0.85(95% CI, 0.71~1.03)。3 组卒中的发生率:ASA 1200mg 组 12.4%(101/815),ASA 300mg 组 12.4%(100/806),对照组 14.6%(119/814);ASA 两组间卒中发生率相近(RR=1.03; 95% CI, 0.78~1.36);两组合并后与对照组比较,RR=0.85(95% CI, 0.67~1.07),而且无性别差异。ASA 300mg 组上消化道不适 31%(253/806),胃肠道出血 3%(25/806),较 ASA 1200mg 组低,分别



为 41%(338/815)和 5%(39/815),但 ASA 两组均较对照组的 26%(209/814)和 1%(9/815)高。

荷兰 TIA 试验(DutchTIA)研究两种不同剂量 ASA 对缺血性脑血管病的二级预防作用,试验共入选 3 个月内患过 TIA 或轻度缺血性卒中(神经系统症状持续 24h 以上,入选时改良 Rankin 量表评分 ≤ 3 分者)的患者 3131 例,年龄 >65 岁者占 53.5%,65%为男性。随机分为 ASA 30mg 组(日剂量 30mg, $n=1555$)和 ASA 283mg 组(日剂量 283mg, $n=1576$),平均随访时间为 31.0(12~52)个月。主要变量为血管性死亡、非致死性卒中和非致死性心肌梗死(以首发病计算)。意向处理分析结果显示,两组间主要变量的发生率:ASA 30mg 组 14.7%(228/1555),ASA 283mg 组 15.2%(240/1576),两组相近;相关风险率(HR)为 0.95(95%CI, 0.79~1.14),校正年龄和性别后,HR 为 0.91(95%CI, 0.76~1.09)。严重出血 ASA 30mg 组 2.6%,较 ASA 283mg 组 3.4%低;轻微出血 ASA 30mg 组 3.2%,较 ASA 283mg 组 5.3%低;胃肠不适 ASA 30mg 组为 10.5%较 ASA 283mg 组 11.4%稍低。

欧洲卒中预防试验(ESPS-1)研究了双嘧达莫(DP)+ASA 对缺血性脑血管病的二级预防作用,试验共入选 3 个月内曾有 TIA、可逆性神经功能缺损(RIND)或完全性缺血性卒中(神经损伤症状持续 7d 以上)且发病后未服用过抗凝药、DP 和 ASA 的患者 2500 例,58%为男性。随机分为 DP(75mg, 3 次 $\cdot d^{-1}$)+ASA(330mg, 3 次 $\cdot d^{-1}$)组($n=1250$)和安慰剂对照组($n=1250$),随访 2 年。终点为卒中或(和)任何原因导致的死亡。结果采用意向处理分析得出:DP+ASA 组卒中发生率为 9.1%(114/1250),较安慰剂组 14.7%(184/1250)下降 38.1%($P<0.001$);DP+ASA 组死亡和卒中发生率 15.2%(190/1250),较安慰剂组 22.6%(283/1250)下降 33.5%($P<0.001$)。采用解释性分析得出:DP+ASA 组卒中较安慰剂组下降 44.7%($P<0.001$),死亡和卒中发作较安慰剂组减少 36.5%($P<0.001$)。

欧洲卒中预防试验(ESPS-2)研究了小剂量 ASA 和(或)DP 对缺血性卒中的二级预防作用,试验共入选既往患有缺血性卒中或 TIA 的患者 6602 例,采用 2×2 析因设计,随机分为 ASA 50mg(25mg, 2 次 $\cdot d^{-1}$)组、DP 缓释剂 400mg(200mg, 2 次 $\cdot d^{-1}$)组、ASA 50mg+DP 缓释剂 400mg 组和安慰剂组,随访 2 年。结果显示:ASA 50mg $\cdot d^{-1}$ 组卒中较安慰剂组下降 18.1%($P=0.013$),卒中与死亡之和较安慰剂组下降 13.2%($P=0.016$);析因分析显示,ASA 能明显减少 TIA 的发生($P<0.001$)。

有研究显示^[29]低危房颤病人口服 ASA 可使卒中危险性降低,而高危房颤病人,则应给予华法林进行预防。伴有房颤的卒中高危病人服用 ASA 后缺血性卒中、非中枢神经系统栓塞的发生率(3.6%)高于低危房颤病人(1.1%, $P<0.001$)。伴有高血压的房颤病人服用 ASA 后的致残性缺血性卒中的发生率每年为 1.4%,而不伴有高血压的房颤病人仅为 0.5%。提示,低危房颤病人使用 ASA 可有效地预防缺血性卒中。心肌梗死后合用华法林(日剂量 1mg 或 3mg)和 ASA(日剂量 160mg)在预防缺血性卒中、再梗死和死亡方面的疗效并不优于 ASA 单用。

ASA 会增加出血性卒中的危险性。在 16 项研究中,共有 55642 例病人,28570 例随机服用 ASA,26892 例接受安慰剂。结果 13 项研究中有 108 例发生了出血性卒中,其余 3 项研究中则未见。有出血性卒中的 13 项研究中,11 项显示,ASA 会增加出血性卒中的



绝对和相对危险性,但均未达到统计学意义的水平。与安慰剂相比,ASA 使出血性卒中的绝对危险性每千例增加了 12 例,使缺血性卒中的危险人数每千例减少了 39 例。使出血性卒中的相对危险性增加了 84% ($P < 0.001$),使缺血性卒中相对危险性减少了 18%。因此对大多数人群而言,其预防缺血性卒中和心肌梗死的疗效远远超过出血性卒中的弊端。

有关预防用药的时间,英国组织协作组作出了一些探索,结果显示,在一年末和三年末的疗程之间,疗程越长,越有显著的疗效 ($P < 0.0001$)。提示更长疗程的治疗可能更有疗效。因中等剂量的阿司匹林极少有副作用(如上消化道出血、脑出血)。故建议对已有动脉粥样硬化迹象的病人,在无特殊禁忌证情况下(如过敏或即使用肠溶制剂也有严重胃肠反应),终身治疗可能是有益的^[26]。

2. 对心肌梗死及不稳定型心绞痛的防治 20 世纪 50 年代 Cobb 在尸检类风湿性关节炎时,发现凡生前用 ASA 治疗的 191 例,死于心肌梗死者仅 4%,远低于同期普通居民的心肌梗死死亡率,后者为 31%;Craven 报告在美国洛杉矶地区给 8000 名中年人每日口服 ASA 0.3~0.7g,7 年中无一人发生心肌梗死。20 世纪 70 年代曾报道 1239 名近期患心肌梗死的病人随机分成两组,一组服 ASA,与对照组相比在 6 个月后死亡率低于对照组 12%。对发病未超过 6 周者,服用 ASA 均可有保护作用,而发病已超过 6 周者,则 ASA 不能有助于降低死亡率。

Elwood^[9]每日给予 ASA 0.3~1.0g,观察 665 例心肌梗死复发率与 624 例对照。结果在 4 年内 ASA 组复发率为 9.9%(61 例),对照组为 13.1%(82 例);与国际冠心病防治研究组的资料一致。他并观察到在心肌梗死后的第一年内死亡率约为 15%,再发率 7%,总恶化率 22%。而用 ASA 后,此数字降低到 13%。Cairs^[13]双盲观察 555 例心肌梗死后存活者,在 4 年零 8 个月内死于心脏病及再发心肌梗死致死,ASA 组较对照组低 30%。心脏性猝死比对照组低 56%。有文献倾向于用小剂量,由于单剂 300mg 也能明显抑制 PGI_2 ,故有主张仅用 $40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 已足^[6]。

阿加曲班·急性心肌梗死-2(ARGAMI-2)研究^[30]对急性心肌梗死(AMI)病人早期和晚期给予阿司匹林治疗的效果作出了评价。在 AMI 前几周内使用阿司匹林治疗仅占研究人群的一个相当小的比例,研究的目的是了解给予阿司匹林治疗的获益有无时间依赖性。1995~1997 年在以色列 25 个医学中心的大于 21 岁的 1200 人参加了实验研究。研究的终点是死亡、再发 AMI、心衰、再缺血作冠状动脉血管成形术或冠状动脉搭桥术、脑卒中。实验推荐阿司匹林从溶栓治疗开始 1 小时内给予 160mg 口服,以后每日 1 次持续 30d。1200 例病人根据阿司匹林用药时间被分成 2 组:症状出现后开始用药为早期组,溶栓治疗后用为晚期组。结果 1200 例患者中,364 例(占 30%)在溶栓治疗前接受了阿司匹林治疗(早期组),836 例(占 70%)在溶栓后首次给予阿司匹林治疗(晚期组)。从胸痛开始到使用阿司匹林早期组中有 104 人,晚期组有 809 人,平均用药时间早期组比晚期组明显缩短(1.6h vs 3.5h, $P < 0.001$)。住院的心衰(Killip II)患者发生心肌缺血早期组比晚期组高;AMI 30d 后早期组心肌缺血复发率、住院期间室速或室颤的发生率比晚期组高,但两组之间房室传导阻滞和严重心衰的发生率无显著差异。从胸痛症状开始到溶栓的平均时间早期组比晚期组缩短(2.7h vs 3.0h, $P = 0.0001$)。早期组常规使用 β 受体阻断剂,但在两组之间 ACEI 和利尿剂的使用无差异。在住院期间早期组比晚期组多行