

2013 版 ACC/AHA 胆固醇治疗降低成人动脉粥样硬化性心血管疾病风险指南的解读

刘梅林, 陈夏欢(北京大学第一医院 老年病内科, 北京 100034)

2001 年美国国立心、肺和血液研究所 (NHLBI) 颁布了美国胆固醇教育计划 (NCEP) 成人高胆固醇血症检测、评估及治疗的专家委员会第三次报告 (ATP III), 至今已有 10 余年, 距 2004 年指南的更新也已经过去 9 年。美国心脏病学会 (ACC) 及美国心脏协会 (AHA) 在 2013 年 11 月 12 日共同颁布了《2013 版胆固醇治疗降低成人动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 风险指南》^[1] (以下简称新指南)。

新指南继续强调生活方式改变在降低胆固醇治疗中的重要作用, 与既往的血脂管理指南相比, 通过对高质量随机对照试验 (RCTs) 临床证据的回顾, 从临床实践的实际需求出发, 放弃了低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的治疗目标值, 聚焦于“谁应该得到何种强度的他汀治疗”, 明确给出了以预防 ASCVD 事件为目标的降低胆固醇治疗建议。新

指南在引起广泛关注的同时, 也引发了争鸣和质疑。

1 新指南的新颖之处

1.1 明确他汀治疗 4 类获益人群并给出治疗建议 (表 1) 基于目前的 RCT 临床研究证据, 新指南界定了他汀治疗明确获益的 4 类人群, 包括 ASCVD 高危险人群的一级预防及所有心功能尚好 (排除 NYHA 分级 II~IV 级和透析) 患者的二级预防。ASCVD 定义为急性冠状动脉综合征 (ACS)、心肌梗死病史、稳定或不稳定型心绞痛、冠状动脉或其他动脉血运重建、卒中、短暂性脑缺血发作 (TIA) 或动脉粥样硬化性外周动脉疾病。

1.2 不再推荐 LDL-C 及非高密度脂蛋白胆固醇 (non-HDL-C) 治疗目标值 鉴于 LDL-C 及 non-HDL-C 治疗目标值缺乏 RCT 临床研究证据支持, 新指南建议他汀治疗的目的是减少 ASCVD 事件, 而不是使患者胆固醇值达标。不再推荐 LDL-C 及

表 1 他汀治疗 4 类获益人群及治疗建议

4 类他汀治疗获益人群		新指南建议
二级预防	确诊 ASCVD 患者	21~75 岁的 ASCVD 患者进行高强度他汀治疗 年龄 > 75 岁或不耐受高强度他汀治疗的 ASCVD 患者, 应接受中等强度他汀治疗
一级预防	原发性 LDL-C ≥ 190 mg/dl (4.9 mmol/L) 者 不耐受高强度他汀治疗者 年龄 40~75 岁、LDL-C 在 70~189 mg/dl (1.8~4.9 mmol/L) 的糖尿病患者 如 10 年 ASCVD 事件风险 ≥ 7.5% 无 ASCVD 或糖尿病, LDL-C 在 70~189 mg/dl (1.8~4.9 mmol/L) 且 10 年 ASCVD 事件风险 ≥ 7.5%	应予高强度他汀治疗 应予中等强度他汀治疗 应予中等强度他汀治疗 应予高强度他汀治疗 应予中等强度或高强度他汀治疗

注: ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病

non-HDL-C 治疗目标值, 而是推荐不同获益人群使用不同强度他汀的治疗方案。从 LDL-C 目标值到直接推荐有明确获益证据的治疗方案是更简单、易操作的临床实践模式。

新指南指出, 目前的 RCT 临床研究多是评价 ASCVD 患者使用他汀类药物降低 LDL-C 水平所得到的临床获益, 非他汀类调脂药物虽然能够降低胆固醇水平, 但却未能使患者有更多临床获益。近年公布的 ACCORD 研究、AIM-HIGH 研究及 HPS2-THRIVE 研究均显示, 在高强度他汀治疗基

础上, 应用非诺贝特、烟酸降低甘油三酯和(或)升高 HDL-C 并不能使患者更多获益。

1.3 界定不同剂量不同种类他汀降脂强度(表 2) 新指南把他汀降脂强度分为 3 组: 高强度 (LDL-C 降低 $\geq 50\%$)、中等强度 (LDL-C 降低 $30\% \sim 50\%$)、低强度 (LDL-C 降低 $< 30\%$)。对不同剂量、不同种类他汀类药物的降脂强度进行了汇总。建议不同获益人群使用不同强度他汀的治疗方案, 如患者不能耐受较高强度的他汀治疗, 可以降低他汀治疗的强度。

表 2 新指南界定不同剂量不同种类他汀降脂强度

高强度他汀治疗	中等强度他汀治疗	低强度他汀治疗
每日剂量可使 LDL-C 平均降低 $\geq 50\%$	每日剂量可使 LDL-C 平均降低 $30\% \sim 50\%$	每日剂量可使 LDL-C 平均降低 $< 30\%$
阿托伐他汀 (40) $\sim 80\text{ mg}$	阿托伐他汀 10 (20) mg	辛伐他汀 10 mg
瑞舒伐他汀 20 (40) mg	瑞舒伐他汀 (5) 10 mg	普伐他汀 10 $\sim 20\text{ mg}$
	辛伐他汀 20 $\sim 40\text{ mg}$	洛伐他汀 20 mg
	普伐他汀 40 (80) mg	氟伐他汀 20 $\sim 40\text{ mg}$
	洛伐他汀 40 mg	匹伐他汀 1 mg
	氟伐他汀缓释剂 80 mg	
	氟伐他汀 40 mg, 2 次 / 日	
	匹伐他汀 2 $\sim 4\text{ mg}$	

1.4 不建议 > 75 岁老年患者强化他汀治疗 新指南指出, 目前有关他汀治疗的 RCT 临床研究缺乏 > 75 岁的老年人群数据, 没有证据支持 > 75 岁的 ASCVD 老年患者使用高强度他汀治疗, 推荐 > 75 岁的 ASCVD 老年患者使用中等强度他汀治疗, 而非强化他汀治疗。同样, 目前没有针对 > 75 岁老年患者的 ASCVD 一级预防研究, 如已服用他汀并耐受治疗者继续给予他汀治疗。在使用他汀类药物治疗之前, 需要充分考虑获益 / 风险比、不良反应风险、药物间相互作用等。

1.5 更新了一级预防人群的 ASCVD 总体风险评估量表 为了能更准确地预测 ASCVD 事件风险, ACC/AHA 专门成立了风险评估工作组, 结合多个研究数据(包括 Framingham 心脏研究、ARIC 研究、CARDIA 研究、CHS 研究), 建立了汇总队列方程 (Pooled Cohort Equations) 评估 10 年 ASCVD 事件风险(定义为首次发生的冠心病或卒中), 而不是如同 Framingham 风险评分一样仅仅评估冠心病风险。所需的信息包括患者年龄、性别、种族、总胆

固醇 (CH)、HDL-C、收缩压、降压药、糖尿病状况和吸烟情况。风险评估模型仅适用于 $40 \sim 79$ 岁的非西班牙裔白人和非洲裔美国人。

1.6 更新了他汀治疗的安全性推荐 新指南指出, RCTs 用于确定降低胆固醇治疗的安全性和获益, 但单个 RCT 难以回答安全性的问题, 而需要高质量的系统回顾及多个 RCT 汇总分析。专家对他汀相关不良反应提出管理建议, 强调应关注 FDA 安全性报告、药品说明书及药学专家建议, 对患者使用他汀治疗后出现的肌肉症状、乏力、疲乏、精神混乱状态及记忆力减退者应排除是否为他汀所致。此外, 关注容易发生他汀不良反应的个体, 如多种疾病并存、肝肾功能损害、年龄 > 75 岁, 对于出血性卒中及亚裔人群应慎重选择是否强化他汀治疗。在他汀治疗中, 不强调 LDL-C 越低越好, 若低于 40 mg/dl (1.03 mmol/L) 应减少他汀使用剂量。

2 新指南存在的问题

2.1 新的风险评估模型不适用于中国人群 ACC/AHA 新指南证据主要取自于设计良好、高质量的

RCT 临床研究, 而排除了流行病学、遗传学研究等其他研究结果, 绝大部分研究数据来自于欧美的白人及黑人, 正如新指南本身所声明的, 仅适用于美国的白人及黑人。对于一级预防人群 10 年 ASCVD 事件风险的预测, 研究数据主要来自于 40~79 岁的非西班牙裔白人和非洲裔美国人, 不适合包括中国人群在内的亚裔人群风险评估, 根据 10 年 ASCVD 事件风险 $\geq 7.5\%$ 界定他汀治疗强度也不适于中国人群。

此外, 不同于 2013 版国际动脉粥样硬化学会 (IAS) 指南, 10 年的 ASCVD 风险评估时间过短, 未强调对患者应终生管理。

2.2 淡化 LDL-C 目标对心血管疾病患者管理可能带来不利影响 新指南推荐他汀治疗根据降脂强度而非 LDL-C 目标, 仅根据年龄和危险分层决定降脂强度并确定强化他汀治疗的患者群, 忽略了基线 LDL-C 水平对他汀选择的影响, 容易导致误解, 甚至导致盲目、过度使用他汀而产生更多不良反应。新指南强调, 对于高危患者, 如能耐受, 尽可能接受高强度大剂量他汀治疗, 所涉及的高强度他汀剂量(如阿托伐他汀 80 mg、瑞舒伐他汀 40 mg) 缺乏中国人安全性数据及大规模临床研究证据。HPS2-THRIVE 研究证实, 中国人群对 40 mg/d 的辛伐他汀耐受性较差, 他汀不良反应的发生率明显高于欧美人群。通常, 他汀类药物的不良反应随着剂量的增加而显著升高, 从而降低患者对他汀治疗的依从性。此外, 他汀剂量的增加会增加医疗成本, 效益/成本比降低。因此, 放弃 LDL-C 治疗目标值, 强调他汀治疗强度及剂量目标并不一定符合中国国情。

2.3 强调使用他汀类药物, 不推荐其他调脂药物治疗 鉴于非他汀类调脂药物缺乏获益的临床证

据, 新指南不推荐用于预防 ASCVD, 也不推荐联合他汀治疗防治 ASCVD。但是, 在临床工作中, 我们无法回避混合性高脂血症的患者, 单用他汀难以使这些患者获得满意的疗效。新指南仅对有确切获益证据降低 LDL-C 的他汀类药物进行了推荐。但是, 除了 LDL-C, 多种血脂成分均可能会影响心血管预后, 今后应加强对甘油三酯 (TG)、non-HDL-C、载脂蛋白 B (apoB)、脂蛋白 (a)[Lp(a)] 或低密度脂蛋白 (LDL) 颗粒等研究并研发更有效的调脂药物。

3 总结

总之, 鉴于中国人群整体胆固醇水平低于西方人群的特点, 对于新指南应选择性借鉴, 而非盲目照搬。笔者认为, 对于有强化他汀治疗适应证的患者, 应强调 $LDL-C \leq 1.8 \text{ mmol/L}$ 或降幅 $\geq 50\%$ 的目标而非盲目使用大剂量强效他汀。在临床工作中, 应选择患者可耐受的他汀剂量并兼顾安全性及经济支付能力。对于需要进行 ASCVD 一级预防的人群, 并不需要长期使用大剂量他汀治疗, 而应选择中小剂量他汀类药物便于长期服用。对于高龄老年患者, 更多使用中低强度他汀治疗, 在寻求获益的同时应注意监测他汀类药物相关的不良反应。期待更多的临床证据回答目前我们尚未解决的问题。

参考文献

- [1] Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013 [Epub ahead of print].

收稿日期: 2013-12-09