

## 降脂新指南放弃 LDL 目标值

距离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（ATPIII）发布至今已有十多年了，最近一次指南更新也已过去了九年。如今，美国心脏病学会（ACA）、美国心脏协会（AHA）联合美国国立心肺血液研究所（NHLBI）共同发布了降脂治疗的最新指南，新指南同步在线发表于《美国心脏病学会杂志》（JACC）和《循环》（Circulation）杂志。

### 与 ATPIII 相比，新指南内容有实质性改变

以往的指南中建议将心血管疾病患者的 LDL-C 降至 100mg/dL 以下，对于一些高危患者甚至推荐降至 70mg/dL 以下。新指南则不再推荐将 LDL-C 及非 HDL-C 降到特定的目标值。指南制定专家组表示，目前无任何来自随机对照试验的证据支持临床上将血脂降至上述目标值，因此新指南中不再将 LDL-C 和非 HDL-C 目标值纳入冠心病的一级预防和二级预防中。

新指南采用他汀治疗的强度来取代 LDL-C 和非 HDL-C 的目标值，明确了需要将他汀治疗作为四类人群的一级或二级预防。为降低上述人群发生心血管事件的风险，指南建议根据患者类型启动适当强度的他汀类药物治疗以降低 LDL-C 水平。

### 具体的血脂治疗目标值缺乏证据

指南制定委员会主席、美国伊利诺伊州芝加哥市西北大学费因伯格医学院的 Neil Stone 博士在媒体见面会上表示，以往的降脂治疗目标存在一定局限性，尤其不适用于已接受强化治疗但血脂水平仍难以达标的患者。

Stone 博士说，如果患者已经做到二级预防中所要求的高强度他汀类药物治疗和积极改变生活方式，但 LDL-C 始终维持在 78mg/dL 水平，该如何采取下一步治疗呢？在我们看来，大量研究证据表明患者在可耐受范围内接受最高强度治疗所能达到的水平就是患者治疗的最适目标值，因为这时就算通过加大他汀类药物剂量或联用非他汀类降脂药将 LDL-C 降至 70mg/dL 以下水平，患者也不一定从中获益。

此外，专家组指出采用具体的 LDL-C 目标值可能会导致非他汀类药物的过度治疗，而目前尚无证据表明非他汀类降脂药可降低动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）的发病风险。

指南制定委员会主席、西北大学费因伯格医学院的 Donald Lloyd-Jones 博士（同时参与了其他三份指南的制定）表示，尽管新指南不再推荐具体的血脂治疗目标值，但这并不意味着临床上不再需要监测 LDL-C 水平。

Lloyd-Jones 称目前尚无通过他汀类药物剂量滴定的方法来达到某个预期 LDL 目标值的临床试验，正因为从未进行过相关试验，因此为了达到 LDL 的某个目标值而进行固定剂量的他汀类药物治疗不具备任何说服力。然而，这并不表示 LDL-C 水平的监测从此无关紧要，因为这仍是目前临床医生了解在可耐受范围之内的他汀类药物治疗能否使患者最大获益的首选生化标记物，每个临床医生都应重视 LDL 的监测。

Stone 承认以往的降脂治疗目标值对于临床医生而言有一定压力,新指南使临床医生面对患者接受合适剂量他汀类药物治疗之后血脂仍无法达标的情况时,不必再绞尽脑汁寻求其他的降脂治疗方法,从而减轻了临床医生的工作负担。

#### 四类他汀治疗的主要人群

指南基于来自随机对照临床试验的大量证据,确定了需要将一定强度他汀治疗作为四类人群的一级或二级预防,即通过治疗能使其心血管方面获益最大的四类人群,主要包括:

- 患有临床动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的患者
- LDL-C 水平  $\geq 190\text{mg/dL}$ , 包括家族性高胆固醇血症在内的的患者
- LDL-C 水平在  $70\text{--}189\text{mg/dL}$ , 无临床 ASCVD 的 40-75 岁糖尿病患者
- 无临床 ASCVD 或糖尿病, 但 LDL-C 水平在  $70\text{--}189\text{mg/dL}$  且经评估 10 年内 ASCVD 发病风险  $\geq 7.5\%$

患有 ASCVD 的患者如果没有禁忌症或他汀药物相关不良事件发生的, 均应接受高强度的他汀类药物治疗, 包括瑞舒伐他汀 (推荐剂量  $20\text{--}40\text{mg}$ ) 或阿托伐他汀 (推荐剂量  $80\text{mg}$ ), 使 LDL-C 水平降低至少  $50\%$ ; 对于出现剂量相关不良反应的患者, 可改为中等强度的他汀类药物治疗; LDL-C 水平  $\geq 190\text{mg/dL}$  的患者应接受高强度的他汀类药物治疗, 使 LDL-C 水平降低至少  $50\%$ 。

无临床 ASCVD, 且年龄在 40-75 岁之间的糖尿病患者应接受至少中等强度的他汀类药物治疗, 使 LDL-C 水平降低  $30\%\text{--}40\%$ , 如果患者经评估 10 年内 ASCVD 发病风险  $> 7.5\%$ , 则应接受高强度他汀类药物治疗。

无临床 ASCVD 或糖尿病, 但 LDL-C 水平在  $70\text{--}189\text{mg/dL}$  且经评估 10 年内 ASCVD 发病风险  $> 7.5\%$ , 40-75 岁之间的患者应接受中等或高强度的他汀类药物治疗。

Stone 认为临床医生应详细了解患者临床特点及个人偏好, 在与患者充分沟通交流之后制定出能使其最大获益的个体化治疗方案。

为了对患者的心血管疾病风险进行量化评估, 专家组同时制定了成人心血管疾病风险评估工具, 专家组以大量涉及不同种族不同地域的团队研究数据为基础, 其中包括 Framingham 心脏研究 (FHS)、社区动脉粥样硬化风险研究 (ARIC)、青年冠状动脉风险发展研究 (CARDIA) 及心血管健康研究 (CHS), 制定了新型心血管风险评估系统。风险评估方程可预测心血管疾病及卒中的发生风险。

#### 新风险评估系统让人眼前一亮

在接受 heartwire 采访时, 来自美国马里兰州巴尔的摩市约翰霍普金斯大学医学院的 Roger Blumenthal 博士 (不在指南制定专家组成员之列) 表示他对于新指南  $90\%$  的内容较为认同, 他说“客观的讲, 我对于自己妻子的认同度也只达到了  $85\%$ , 我甚至不能对我的妻子做到百分百的认同。”

换言之，他对于新型风险评估系统是持有异议的，来自 FHS、ARIC、CARDIA 和 CHS 等大规模人群研究的相关结论并不适用于包括动脉粥样硬化的多种族研究（MESA）及卒中的地域和种族差异原因研究（REGARDS）在内的其他人群研究。新风险评估系统没有将早发心血管疾病家族史、甘油三酯水平、腰围、体重指数（BMI）、生活方式及吸烟史等重要因素考虑在内。

但 Blumenthal 仍然表示对新型风险评估系统充满信心，认为以此指导临床治疗，定能使更多患者获益，特别是 ASCVD 发病风险 > 7.5% 的少数患者。

来自美国马萨诸塞州波士顿市 Brigham 妇女医院的 Brendan Everett 博士在 heartwire 的采访中发表评论，称虽然新型评分系统也可应用于 ATP III 指南中，但目前为止关于他汀类药物的大规模临床试验均未对患者进行风险评估。因此在新型评分系统推广的初期阶段，专家组可能处于“孤立无援”的境地。

但是如果该评分系统不能得到广泛推广，那么临床工作中将难以区分 10 年内 ASCVD 发病风险高危或低危的患者，从而造成他汀类药物的治疗不当。Everett 还指出，即使日后该评分系统能得到良好推广，并被广泛用于确定能从他汀类药物治疗中获益的患者，它的临床价值仍然有待于大量临床试验的检验。

### 关于新指南的争议

临床医生关于新指南的最大争议可能来自指南中对于 LDL 水平在 70-100mg/dL 这样“正常范围”的患者也建议启动他汀类药物治疗，仅仅是因为其 ASCVD 的发病风险高于 7.5%，Blumenthal 对此也提出了质疑，认为仅仅根据患者实际年龄、血压及吸烟史等风险标记物计算得出的发病风险未免显得不具说服力。

Blumenthal 称，患者甘油三酯（TG）、HDL-C、LDL-C 等血脂水平均在正常范围，仅仅因为年龄大了或者血压达到 145mmHg，就要依照指南启动他汀类药物治疗未免有点不切合实际。这必然会引起广大临床医生与患者的强烈质疑，因为很可能你上周才跟患者说过他们的 LDL-C 水平在 80-90mg/dL 的正常范围之内无需特殊治疗。

来自俄亥俄州克利夫兰医学中心的 Steven Nissen 博士称新指南同 ATP III 相比发生了根本性的改变，但他认为所谓治疗目标值低于 70 mg/dL 或 100 mg/dL 的确定从来就不是建立在具有充分科学证据的研究之上的，因此他支持放弃传统的降脂治疗目标值。以往指南对于临床医生和患者的主要意义在于它为治疗提供了较为具体的目标值。新指南放弃传统的降脂治疗目标值而致力于明确可以通过他汀治疗得到最大获益的人群。

Nissen 认为指南将启动他汀类药物治疗 ASCVD 的发病风险阈值定为 7.5%，该标准实际上是低于以往指南的，这可能会导致数百万按照 ATP III 指南无需调脂治疗的患者需要启动他汀类药物治疗。值得庆幸的是，除了瑞舒伐他汀之外，其他他汀类药物的价格对于大众来说能被普遍接受。

Nissen 认为他汀类药物除了可以调节血脂以外，它对于心血管事件发病率和死亡率的降低都有显著作用，该类物质通常较为安全。老年患者是以往指南关注的重点人群，而新指南则把注意力放在了 ASCVD 发病风险大于 7.5% 的 40-50 岁中年人群上。这一举措从多个角

度去审视都具有积极意义，因为临床上不可能等到患者步入老年之后才开始相关治疗，早在临床医生开始治疗之前该类人群就已经一大堆心血管疾病缠身了。合理用药的最大意义在于疾病的预防。

Blumenthal 指出新指南的局限性在于 ASCVD 发病风险大于 7.5% 的患者，建议将 LDL 水平大于 70 mg/dL 定为治疗启动的阈值，他建议专家组将治疗启动的阈值提高到 100 mg/dL，因为这或许能减少很多不必要的治疗，他赞成临床医生对于无心血管事件发生的患者不启动他汀类药物治疗。令美国人郁闷的是，根据一级预防团队研究的相关结论，他们中的很多人都要开始服用降脂药物了。

### 自主导引式治疗

总的来说，接受采访的大部分专家都表示由于缺乏充分的临床证据，赞成不再推荐具体的 LDL-C 治疗目标值，并且强调应在患者所能耐受的最大剂量范围内采取高强度的他汀类药物治疗。正如 Everett 所说“在基于人群的相关研究中，还未发现优于他汀类药物的降脂药”。他认为以往的指南为临床医生使用非他汀类降脂药提供了理由，但目前尚无证据表明非他汀类降脂药可降低不良心血管事件的发生率。

Nissen 在采访中称新指南大大简化了临床医生的工作，无需为了达到推荐的治疗目标值而不断调整药物剂量。他引用了一个军事术语“自主导引式治疗”来描述这一新的理念，意思是临床医生不再需要根据某个治疗目标值而频繁调整治疗方案，而是通过他汀类药物治疗使 LDL-C 水平的下降程度达到要求。他补充说，放弃之前降脂治疗的目标值可能给一些临床医生造成了困惑，从而对新指南产生一定的抵触心理。

美国马里兰州巴尔的摩市马里兰大学的 Michael Miller 博士对新指南简化临床治疗的观点表示认同，因为从某种程度上来说新指南中在治疗上仅仅推荐了中等强度和高强度两个剂量水平的他汀类药物治疗方案，除非患者不能耐受他汀类药物或未达到预期的 LDL 下降程度，否则不再推荐贝特类、烟酸及依折麦布等非他汀类降脂药，他还表示在新的证据出现之前，我们都应当把注意力放在简化治疗方案上。

他补充说自己对于新指南放弃传统治疗目标值的做法并不感到意外，他认为指南制定委员会在很大程度上是基于目前的相关研究证据做出了合理改进。举例来说，关于二级预防的普伐他汀或阿托伐他汀评估和感染疗法（PROVE-IT）试验，其研究目的主要是明确急性冠脉综合征患者的血脂水平是否“越低越好”，但该研究实际上是比较了中等强度和高强度他汀类药物治疗的效果，并未进一步比较基于特定治疗目标值的患者预后情况。

Miller 说现在面临的问题是该如何为我们的老病人制定下一步治疗方案，经我诊治的很多老病人一直以来接受中等强度的他汀类药物治疗且效果良好，我有必要非得依照新指南重新调整治疗方案吗？

他认为指南中推荐的中等强度或高强度他汀类药物治疗的最适合人群，是首次就诊或之前从未服用过他汀类药物治疗的患者，特别是曾经有过心血管事件发作，但他汀类药物的治疗还未到达最大强度的患者，现在已有充分证据建议上述患者调整治疗方案。

### 其他建议

除了要明确适合他汀类药物治疗的四类人群之外，应将重点放在**治疗强度**而不是治疗目标上，**新型风险评分系统主要针对需要接受一级预防的患者**，新指南也对一些生化标记物及无创检查手段的安全性提出了合理化建议和专业性指导。

ACC/AHA 表示可能会有患者不在新指南所列出的四类人群之内，如果无法确定是否应该启动他汀类药物治疗，可以将一些其他的风险标记物纳入评估之中，比如一级亲属的 ASCVD 史，尤其是早发 ASCVD 史，高敏感性 C 反应蛋白 (CRP) >2mg/L，冠状动脉钙化 (CAC) 扫描提示出现钙化及踝臂指数 (ABI) <0.9 等。

专家组同时表示新指南的主要目的并不在于为降脂治疗提供有效可行的方案，这也是临床中的难点。今后要面临的问题包括非 HDL-C 在临床上的应用，治疗高甘油三酯血症的临床意义以及对于载脂蛋白 B (apo B) 或 LDL 微粒是否需要干预治疗，上述问题有望通过大量随机对照试验及相关指南的不断更新得到解答。