

## 老年血脂异常治疗进展

李建涛<sup>a</sup>, 胡扬<sup>a</sup>, 张化冰<sup>b\*</sup>

(中国医学科学院 北京协和医院 a. 药剂科; b. 内分泌科 卫生部内分泌重点实验室, 北京 100730)

**【摘要】** 老年患者较年轻人有更高的血脂异常发生率, 更加需要积极治疗。与欧美人群相比, 我国老年人血脂水平升高的幅度较低, 以轻到中度为主。RCT 研究发现, 他汀类药物患者的明确获益从治疗后 1~2 年即开始获得, 其不良反应较年轻患者并未明显增加。充分使用他汀类药物后, 血脂不能达标或仍出现心血管疾病事件时, 可以加用一些新的降脂药物, 研究显示 LDL-C 水平降得越低, 患者越能从中获益。

**【关键词】** 血脂异常; 他汀; 老年人

**【中图分类号】** R543; R453

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)12-0001-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.12.001

## Treatment of elderly patients with dyslipidemia

LI Jian-tao<sup>a</sup>, HU Yang<sup>a</sup>, ZHANG Hua-bing<sup>b\*</sup>

(a. Department of Pharmacy; b. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of Ministry of Health, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**【Abstract】** Incidence rate of dyslipidemia in elderly patients is higher than that of young patients and elderly patients need more active treatment. Compared with populations in Europe and the United States, blood lipid level in elderly patients in China is less elevated with mild to moderate increase. RCT studies have found that patients start to obviously benefit from statins after treatment for 1~2 years and the rate of adverse drug reactions in elderly patients did not significantly increase compared with young patients. If blood lipid levels of patients still don't achieve the target or cardiovascular disease events still occur, some new lipid-lowering drugs can be added. Studies have shown that the lower LDL-C level is, the more benefit the patients will get.

**【Key words】** dyslipidemia; statin; elderly patients

动脉粥样硬化性心血管疾病 (arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 是老年患者重要的致死和致残的原因, 而血脂异常是 ASCVD 的最重要的风险因素之一, 因此对老年人血脂异常的及时诊断和积极治疗对延长老年血脂异常患者的寿命和改善生活质量有重要的意义。但是老年患者由于肝肾功能下降、合并多种用药等原因对药物的耐受能力下降, 可能对药物的不良反应增加, 因此对老年血脂异常患者进行个体化的评估, 充分权衡调脂治疗的利弊, 合理的选择调脂治疗是成功治疗老年

血脂异常患者的关键。

### 1 老年血脂异常的流行病学

与很多发展中国家一样, 近年来我国血脂异常的发生率显著增加, 这主要与我们的生活方式转变密切相关, 包括过多摄入高碳水化合物、高油脂的饮食及运动量减少等。2012 年全国调查显示我国血脂异常患病率已经达到 40.4%<sup>[1]</sup>。老年患者的血脂水平和普通人群一样呈逐渐升高态势, 且血脂水平随年龄增加而增加。2010 年对我国 31 个省市

[收稿日期] 2017-10-20

[项目基金] 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (CIFMS2016-I2M-4-001), 国家自然科学基金 (771432004), 北京市科委前沿技术培育项目 (Z151100003915077), 国家临床重点专科基金 (WBYZ2011-873)

[作者简介] 李建涛, 男, 主管药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010) 69156535; E-mail: happyjiantao@163.com

[通讯作者] \* 张化冰, 男, 副主任医师; 研究方向: 糖尿病高脂血症等慢性代谢性疾病的流行病学及大数据研究; Tel: (010) 69155073; E-mail: huabingzhang@sina.com

90 395 名成年人进行的流行病学调查显示, 中国成年人的血总胆固醇 (TC) 平均  $4.04 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 18 ~ 44 岁、45 ~ 59 岁和 > 60 岁成年人 TC 平均分别为  $3.86$ 、 $4.29$  和  $4.33 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 血低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 平均  $2.29 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 18 ~ 44 岁、45 ~ 59 岁和 > 60 岁成年人平均分别为  $2.15$ 、 $2.42$  和  $2.46 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 三酰甘油 (TG) 的平均  $1.33 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 18 ~ 44 岁、45 ~ 59 岁和 > 60 岁成年人平均分别为  $1.26$ 、 $1.48$  和  $1.35 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  [2]。因此, 老年患者较年轻人有更高的血脂异常发生率, 需要积极的诊治。与欧美人群相比, 我国老年人血脂水平升高幅度较低, 以轻到中度为主 [3], 提示我国老年血脂异常人群可能需要采用不同于欧美人群的治疗策略。

## 2 老年血脂异常患者的治疗策略

由于老年患者血脂异常的发生率较高, 同时血脂异常患者通常没有任何临床症状, 所以需要积极筛查和诊断这些老年患者。按照 2016 版的《中国成人血脂异常防治指南》[4] 的推荐, 老年人至少应该每年检测血脂, ASCVD 患者及其高危人群, 推荐每 3 ~ 6 个月检测一次血脂。

关于老年血脂异常患者的治疗, 首先应该启动生活方式干预, 但是生活方式干预往往难以达到靶目标, 因此对于 ASCVD 高风险的患者, 应该及时开始药物治疗。在目前的药物治疗中, 他汀类药物能够减少 ASCVD 事件的风险, 这一点已经获得了充分的循证医学证据支持, 得到了国际和国内各项权威指南的首要推荐 [5-6], 因此我们将药物治疗主要聚焦在他汀类药物治疗。

老年人群和普通成年人存在着诸多不同之处, 因此老年人群的他汀类药物治疗策略也与普通成年人有所不同。在推荐适合老年人群的降脂策略时, 应该主要从以下两方面考虑。

一方面, 是否需要治疗? 治疗能否获益? 从现有的循证医学证据来看, 老年人群和普通人群使用他汀类药物降脂治疗的获益是相似的, 可达到相同的 LDL-C 降幅百分比及 ASCVD 事件的相对减少, ASCVD 事件的绝对降幅取决于基线的 ASCVD 风险 [7-8]。因此目前绝大多数指南都是根据患者的心血管风险进行分层, 越危险的患者越需要积极地进行降脂药物治疗, 因为其绝对获益更大。年龄是 ASCVD 事件发生的重要危险因素, 老年患者

ASCVD 事件发生风险显著增加, 从这个角度来说, 大部分血脂异常的老年患者都是适合使用降脂治疗的人群。在多个大型 RCT 研究包括荟萃分析中均证实了 75 岁以下的老年人可以和年轻人一样可从他汀类药物治疗中获益 [3], 但是对于 75 岁以上的老年人, 由于 RCT 研究中很少纳入这部分人群, 因此循证证据相对不足。虽然目前已经有像 PROSPER 这样集中在老年患者中进行的研究, 证实他汀类降脂药物可以减少 70 ~ 82 岁老年人的心血管事件 [9], 但是, 对一些年龄更大的患者, 目前的循证医学证据还有待进一步积累, 所以建议 75 ~ 80 岁以下的老年人, 可以参照普通人群的降脂目标和策略, 但是对 80 岁以上的高龄老人, 目前指南中尚无明确推荐, 建议应该实施个体化治疗。

另一方面需要考虑的是, 治疗是否能安全地进行? 能否使获益大于风险? 老年患者通常有很多合并症, 如肝肾功能不全。同时使用多种药物, 可能存在药物之间的相互作用, 从而增加药物的不良反应。因此在治疗中需要谨慎权衡利弊, 把握好治疗的适应证, 注意剂量选择, 可以从较低的起始剂量开始, 定期监测治疗效果, 密切监测肝肾功能、肌酸激酶等副作用。老年人群并不是均一的人群, 有部分非高龄老年人群没有明显的合并症, 预期寿命长, 可以参照普通人群制定降脂策略。RCT 研究发现, 他汀类药物患者的明确获益从治疗后 1 ~ 2 年即开始 [7-8], 因此对预期寿命在 1 ~ 2 年以上的人群还是可以考虑他汀类药物治疗的。如果注意到这些方面, 在很多老年患者中还是可以安全地使用他汀类药物, 从而使患者获益。我们利用哈佛大学数据库进行的真实世界研究也提示, 他汀类药物在老年患者中的不良反应较年轻患者并未明显增加 [10]。

对于中国老年患者, 由于多数患者血脂仅为轻到中度升高, 故尚无关于中国患者高强度他汀类药物治疗的安全性数据, HPS2-THRIVE 研究提示, 中国患者使用中等强度的辛伐他汀时, 不良反应发生率高于欧洲患者, 因此目前国内指南推荐根据患者的危险分层和个体耐受性, 可以考虑从低到中等强度的他汀类药物开始, 根据患者的反应和不良反应进行调整治疗 [4]。治疗的目标值可参照普通人群的治疗目标: 极高危者  $\text{LDL-C} < 1.8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 高危者  $\text{LDL-C} < 2.6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 中危和低危者  $\text{LDL-C} < 3.4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

### 3 老年血脂异常患者治疗的新进展

降脂药物的选择上,首先推荐的是有着丰富循证医学证据,临床上相对安全的他汀类药物。部分患者在充分使用他汀类药物后,血脂不能达标或仍出现心血管疾病事件时,应考虑近年来出现的一些新的降脂药物,包括胆固醇重吸收抑制剂<sup>[11]</sup>、PCSK9抑制剂<sup>[12]</sup>、CEPT抑制剂<sup>[13]</sup>等。从2015年开始陆续有研究显示,在充分使用他汀类药物的基础上,加用这些药物能进一步降低患者的LDL-C,从而进一步降低心血管疾病风险,这也再一次证实了胆固醇学说,即LDL-C水平降得越低,患者越能从中获益。

至于LDL-C到底降得多低是低限,PCSK9抑制剂的FOURIER研究和CEPT抑制剂的REVEAL研究发现,LDL-C水平降低到 $30 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ,即 $0.75 \sim 1.00 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,可以使患者心血管事件进一步降低。这证明将一些高危患者的LDL-C水平降至这一水平是可能获益的。另外,最令人担心的LDL-C过低的安全性问题,目前并未在这些研究中发现严重的安全性信号。由于这些研究为期时间不长,还需要更多更长时间的研究来进一步确认。

另外,2017年的ESC上报道了CANTOS研究,该研究从炎症方面探讨能否进一步降低患者的心血管风险。研究发现,使用白介素-1 $\beta$ 单抗虽然未能降低患者的LDL-C,但通过其抗炎作用,心血管事件风险较对照组降低<sup>[14]</sup>。该结果为患者降低心血管事件的发生提供了另外一个崭新的方向。

以上研究虽然不是专门针对老年人群进行,但是这些研究纳入了相当数量的60岁以上的人群,在这些研究中发现老年人群获益和总体人群并没有显著差别,因此对于老年人群,这些药物可能同样发挥作用,但是这还需要更多针对老年人群数据的积累来证实。

需要强调的是,虽然上述研究提示除他汀类药物以外其他的药物可以使患者获益,但是这些研究都是在他汀类药物的基础上做出的,因此还是要强调以他汀类药物为基础的降脂治疗,在他汀类药物已经充分使用仍不能达标时再考虑这些新药。同时也期待未来有更多更好的治疗药物出现,使患者获益。

### 4 小结

总之,在老年高脂血症患者中,应该对患者进行个体化评估,仔细权衡获益和风险。首先根据患者的心血管危险因素进行危险分层,明确患者有无使用他汀类药物的指征,对于有指征患者,则评估患者的脏器功能、合并用药等信息,以明确患者可能的风险。对于具备使用他汀类药物指征的患者,在保证安全的情况下还是应该坚决地使用他汀类药物,从而使患者获益。

#### 【参考文献】

- [1] 国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015年)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015.
- [2] 李剑虹,米生权,李镓冲,等. 2010年我国成年人血脂水平及分布特征[J]. 中华预防医学杂志,2012,46(7):607-612.
- [3] 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组. 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识[J]. 中华内科杂志,2010,49(6):535-542.
- [4] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志,2016,31(10):937-953.
- [5] Stone N J, Robinson J G, Lichtenstein A H, 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]. Circulation, 2014,129(Suppl.2):S1-S45.
- [6] Catapano A L, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias[J]. Kardiol Pol, 2016, 74(11):1234-1318.
- [7] Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials[J]. Lancet, 2010, 376(9753): 1670-1681.
- [8] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials[J]. Lancet, 2012, 380(9841): 581-590.
- [9] Shepherd J, Blauw G J, Murphy M B, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial[J]. Lancet, 2002, 360(9346): 1623-1630.
- [10] Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(7):526-534.
- [11] Cannon C P, Blazing M A, Giugliano R P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2015, 372(25):2387-2397.
- [12] Sabatine M S, Giugliano R P, Keech A C, et al. Evolocumab and

- clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 376(18):1713-1722.
- [13] HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell J C, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(13):1217-1227.
- [14] Ridker P M, Mac Fadyen J G, Everett B M, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, pii: S0140-6736(17)32814-3 [Epub ahead of print].