

从2017 ESC血脂新进展 —解读临床降脂策略

宾建平

南方医科大学南方医院



内容

2017ESC血脂领域药物研究新进展

- 以LDL-C为靶点的药物进展 *他汀类药物、 PCSK9抑制剂*
- 以HDL-C为靶点的药物进展 *CETP抑制剂---REVEAL研究*
- 以炎症因子为靶点的药物进展 *CANTOS研究*

从2017新指南新进展看临床降脂策略

- 临床血脂管理需关注什么靶点？
- LDL-C要降多低？
- 如何选用调脂药物？
- 何时启动他汀，用多久？

2017ESC新证据一： 不同低剂量他汀对血糖影响对比研究

• 研究背景：

他汀因在有心血管风险患者中明确获益而得到广泛应用

近年来有研究提示他汀有引起新发糖尿病的风险

• **研究目的：**比较瑞舒伐他汀10mg、阿托伐他汀10mg、匹伐他汀2mg对空腹血糖的影响

• **韩国、单中心、回顾性、观察性研究**

• 入选标准：

- FBS < 110mg/dL
- 药物组：1297例使用他汀 超过3年
- 对照组：258例既往无他汀类药物治疗史

瑞舒伐他汀10mg

阿托伐他汀10mg

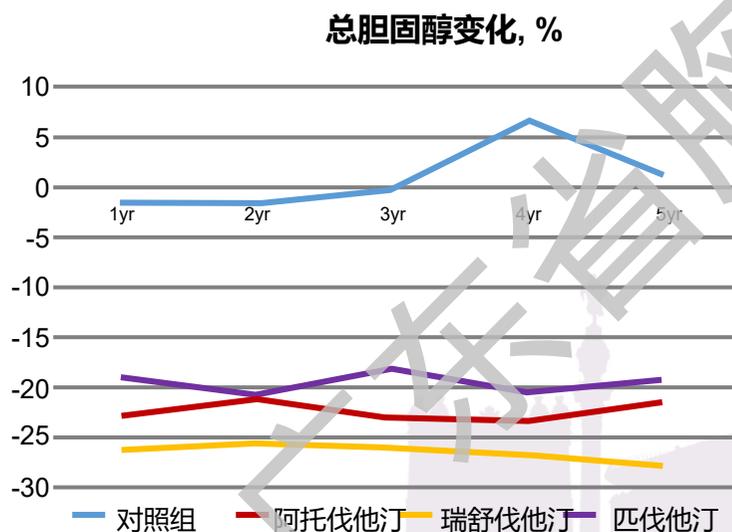
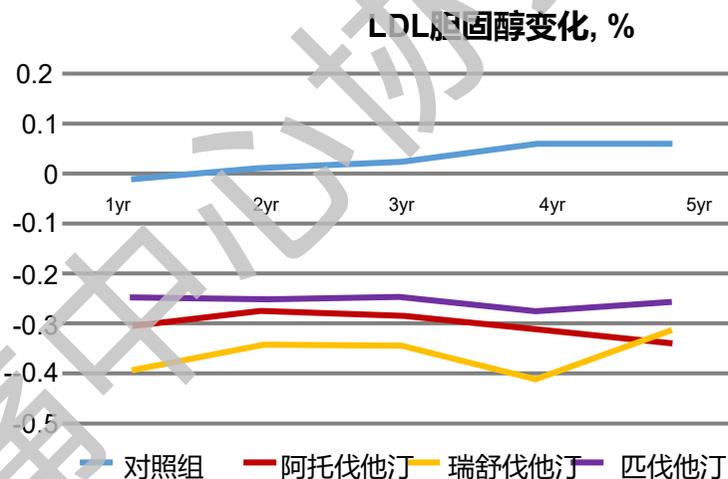
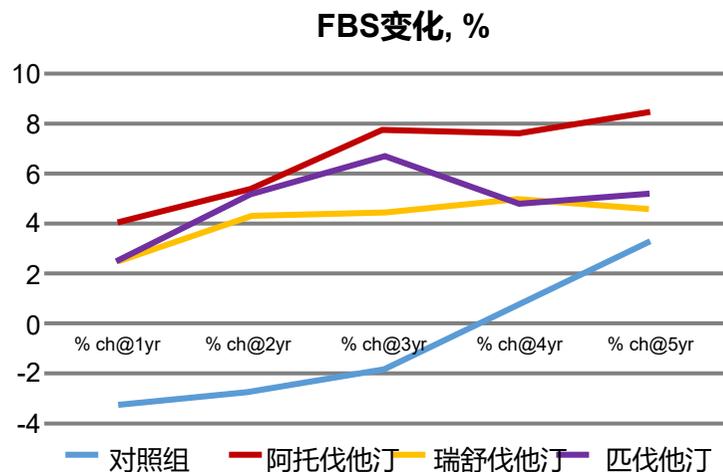
匹伐他汀2mg

对照组

- 主要终点：
 - FBS的变化
- 次要终点：
 - 2型糖尿病的发生
 - LDL胆固醇的变化

FBS:空腹血糖

研究结果：与阿托伐他汀和匹伐他汀相比，瑞舒伐他汀对血糖的影响最小



研究结果

- 此研究中使用他汀3年引起新发糖尿病的风险在4%左右
- 与阿托伐他汀、匹伐他汀相比，瑞舒伐他汀在强效降低LDL-C和TC的同时，对升高血糖的影响最小

2017ESC新证据二： 瑞舒伐他汀. VS .阿托伐他汀对斑块微结构的改善

• 研究背景：

他汀类药物治疗有助于稳定冠状动脉斑块，目前指南推荐高强度阿托伐他汀或瑞舒伐他汀来减少冠状动脉疾病患者的心血管事件。然而，尚没有研究比较这些高强度他汀类药物对斑块稳定性的影响。光学相干断层扫描(OCT)能够显示与斑块易损性相关的斑块微结构。该研究旨在研究高强度瑞舒伐他汀和高强度阿托伐他汀患者的斑块形态。

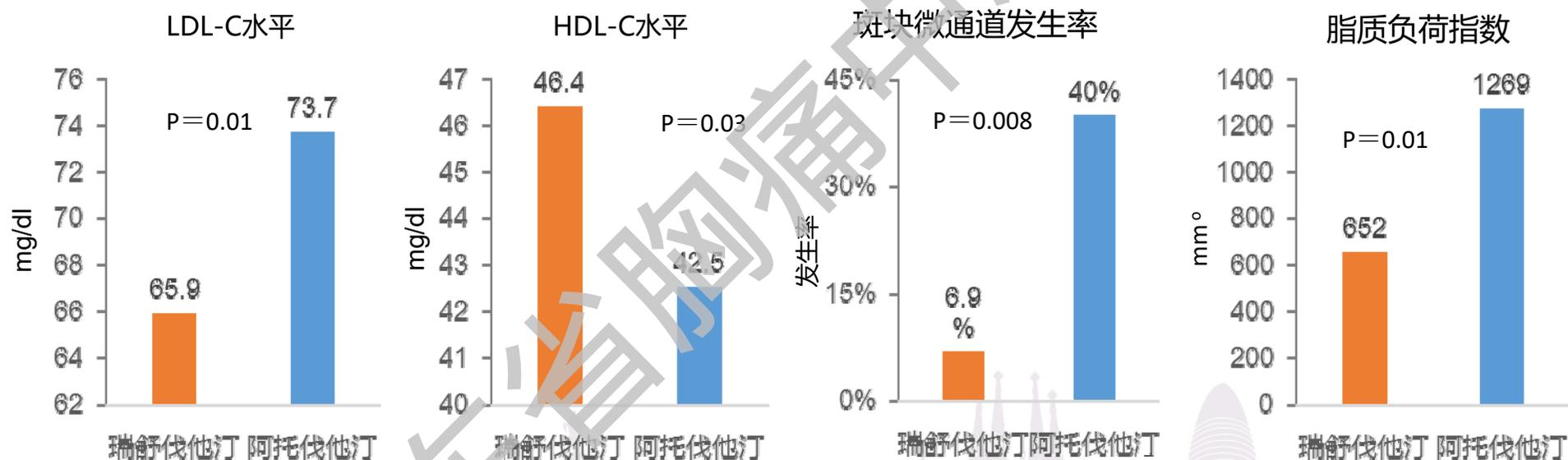
• 方法：

对155例冠心病患者接受**高强度瑞舒伐他汀(20-40mg)**或**高强度阿托伐他汀(40-80mg)**患者的170处非罪犯脂质斑块进行了分析。在用高强度瑞舒伐他汀(n = 72)治疗的患者和用高强度阿托伐他汀(n = 110)治疗的患者中，进行OCT成像，将斑块微观结构进行比较。



研究结果：与阿托伐他汀相比，瑞舒伐他汀组斑块微通道发生率低，斑块脂质负荷指数小

- 瑞舒伐他汀组患者LDL-C水平降得更低、HDL-C水平更高，OCT分析显示，接受瑞舒伐他汀治疗患者与阿托伐他汀治疗患者相比，斑块发生微通道 (microchannels)的可能更低且脂质负荷指数更小



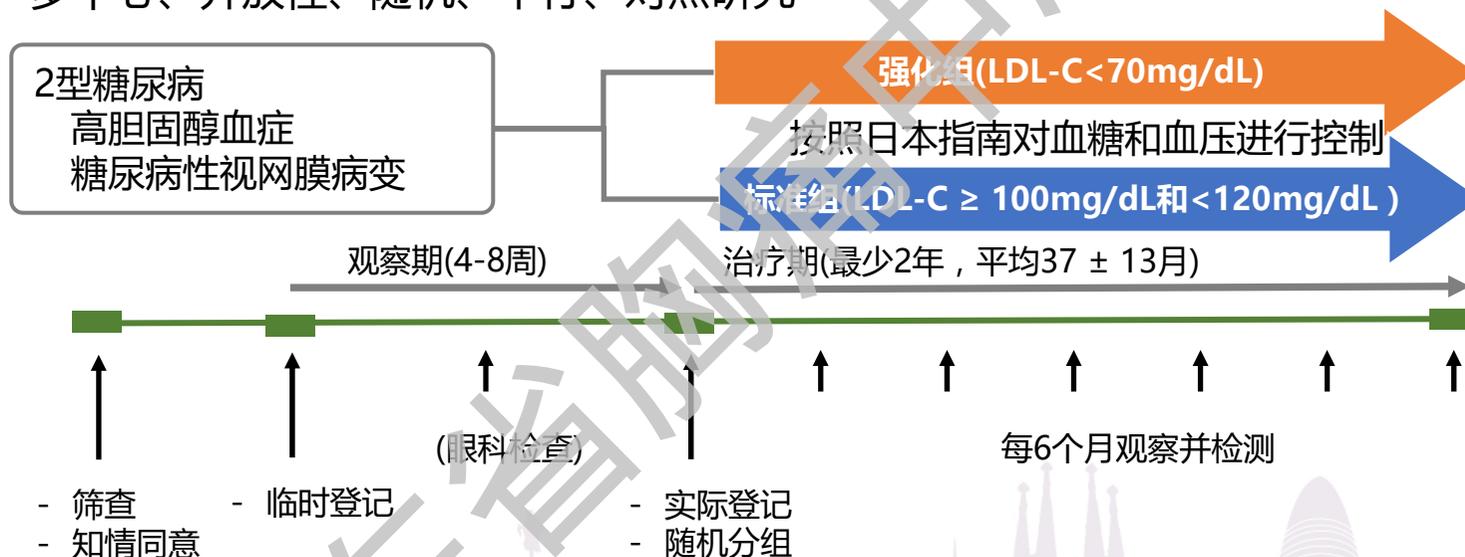
与阿托伐他汀相比，高强度瑞舒伐他汀治疗更易于稳定斑块

2017ESC新证据三：糖尿病视网膜膜病变患者 强化他汀 vs. 标准治疗：EMPATHY 研究

late-breaking
clinical trials

- EMPATHY试验是首个在糖尿病性视网膜膜病变患者比较强化他汀与标准他汀治疗的有效性研究。前瞻性试验、共纳入了日本772家医院和家庭诊所的5042例高胆固醇血症，糖尿病性视网膜膜病变，无冠状动脉疾病史的患者。

多中心、开放性、随机、平行、对照研究



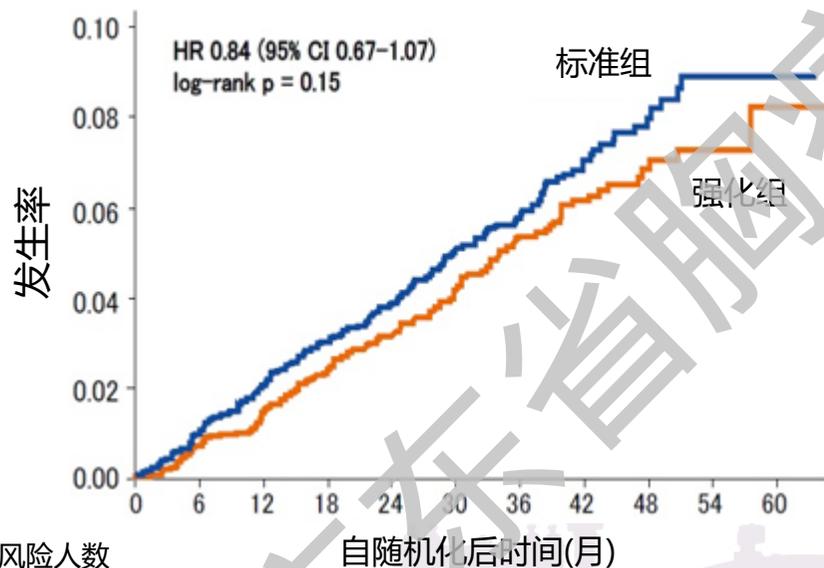
主要终点：心血管疾病的发生，或因心血管疾病死亡
心脏事件/脑血管事件*/肾脏事件/血管事件

次要终点：脑梗死，脑血管重建术

研究结果：强化他汀 VS. 标准他汀治疗， 脑梗死风险显著降低46%，心血管死亡率下降16%

主要终点：

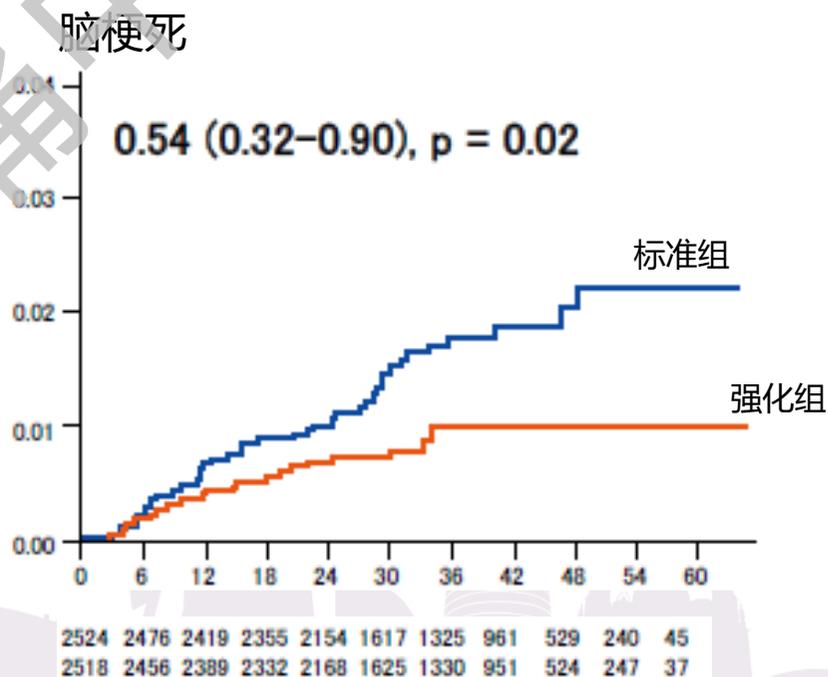
- 强化他汀类药物治疗的主要终点降低16%风险



风险人数	自随机化后时间(月)										
标准组	2524	2458	2390	2312	2101	1571	1285	917	501	225	43
强化组	2518	2445	2369	2292	2119	1572	1274	910	500	235	33

次要终点：

- 强化他汀治疗显著降低46%脑梗死风险

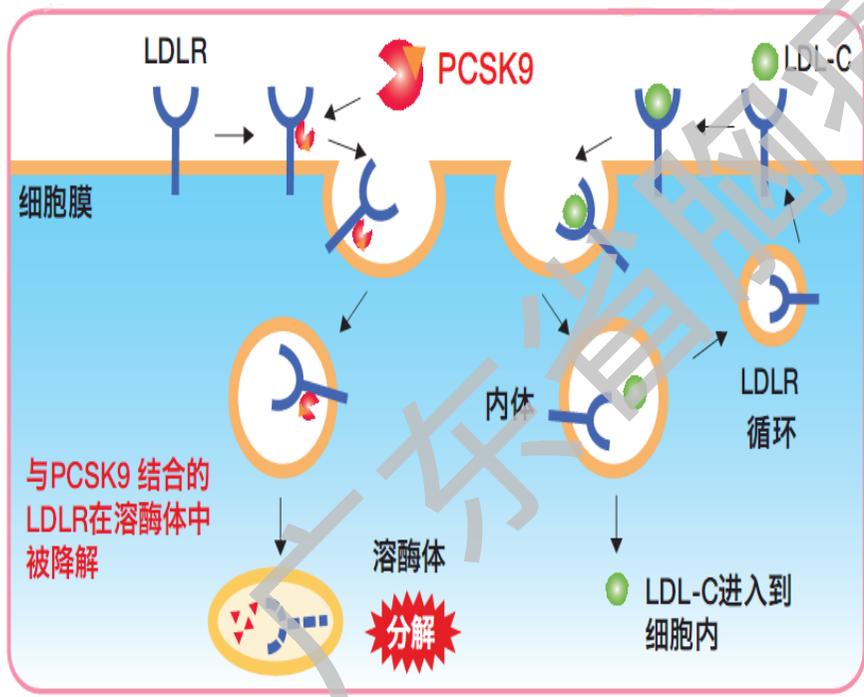


风险人数	自随机化后时间(月)										
标准组	2524	2476	2419	2355	2154	1617	1325	961	529	240	45
强化组	2518	2456	2389	2332	2168	1625	1330	951	524	247	37

PCSK9抑制剂药物

- PCSK9抑制剂是一类单抗药物，作用于前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)。PCSK9可以和LDL受体结合，PCSK9—LDL受体复合体可进入内涵体或溶酶体降解，从而导致细胞表面LDL受体的下降，进而使肝细胞对LDL-C颗粒清除能力下降。PCSK9抑制剂可以通过阻断PCSK9和LDL受体结合，提高LDL受体数量，促进LDL-C的降解

既往对PCSK9抑制剂的研究名称



OSLER Program



ODYSSEY LONG TERM Study

fourier



目前对LDL-C靶点的关注已经进展到分子水平

2017 ESC ORION 1研究：长效siRNA抑制剂Inclisiran

研究背景：

多中心，安慰剂对照，双盲，随机III期研究，共纳入501例心血管高危患者LDL-C >70 mg/dl(有动脉粥样硬化)或>100 mg/dl(无动脉粥样硬化)，且接受**最大剂量的他汀治疗**30天以上。患者被随机分入8组，接受研究第1天单次注射的安慰剂组，和200 mg、300 mg、500 mg的Inclisiran组；及接受两次注射(第1天和第90天)的安慰剂组，和100 mg、200 mg、300 mg的Inclisiran组。分别在14天，第30天，第360天进行随访，期间180天进行一次主要评估，研究的主要终点为，与基线相比时LDL-C水平变化

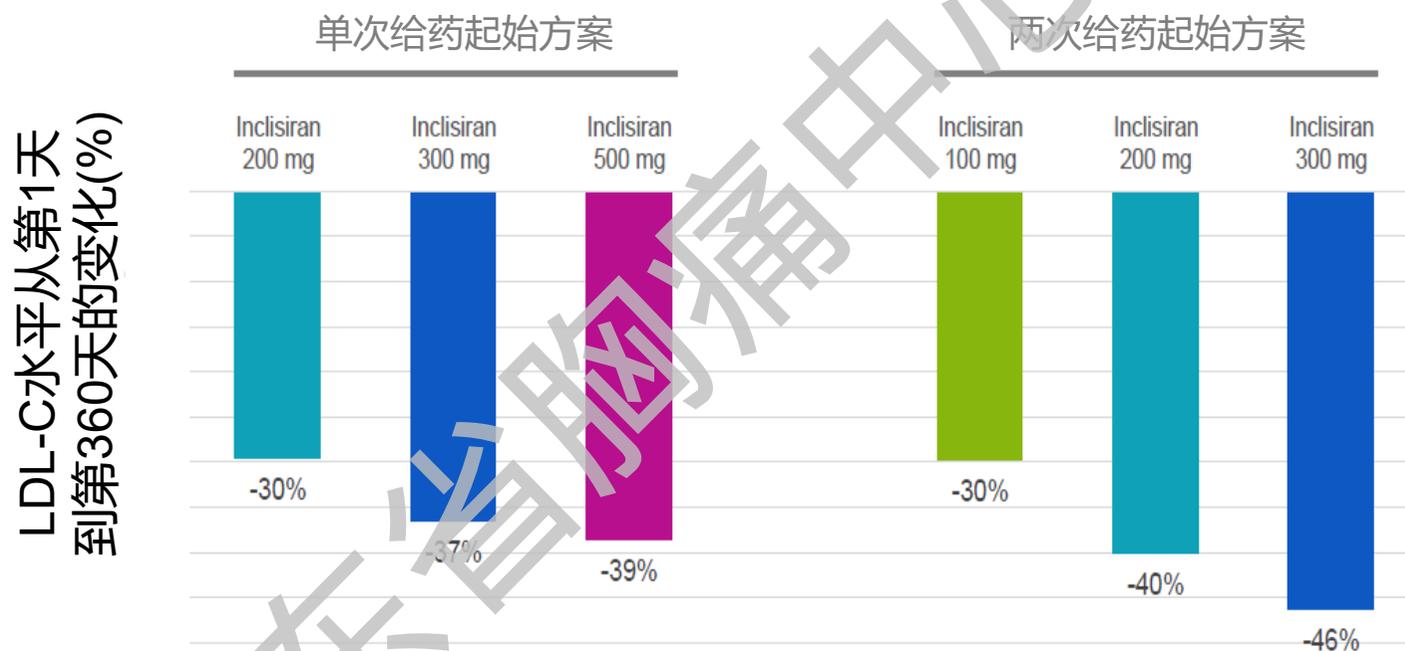
Inclisiran作用靶点：

- 能够抑制枯草溶菌素转化酶9(PCSK9)的合成，
- 可靶向降低低密度脂蛋白(LDL)胆固醇水平



两次注射300 mg Inclisiran时，LDL-C水平下降幅度最大

LDL-C水平随时间推移的持续降低效果 LDL-C水平从第1天到第360天的平均降幅



- 360天研究结果显示，单次注射Inclisiran后，200 mg组、300 mg组、500 mg组LDL-C平均水平分别下降30%、37%、39%；两次注射Inclisiran后，100 mg组、200 mg组、300 mg组LDL-C水平分别下降30%、40%、46%。其中，两次注射300 mg Inclisiran时，LDL-C水平下降幅度最大。

Khvorova A. N Engl J Med 2017, 376(1): 4-7.

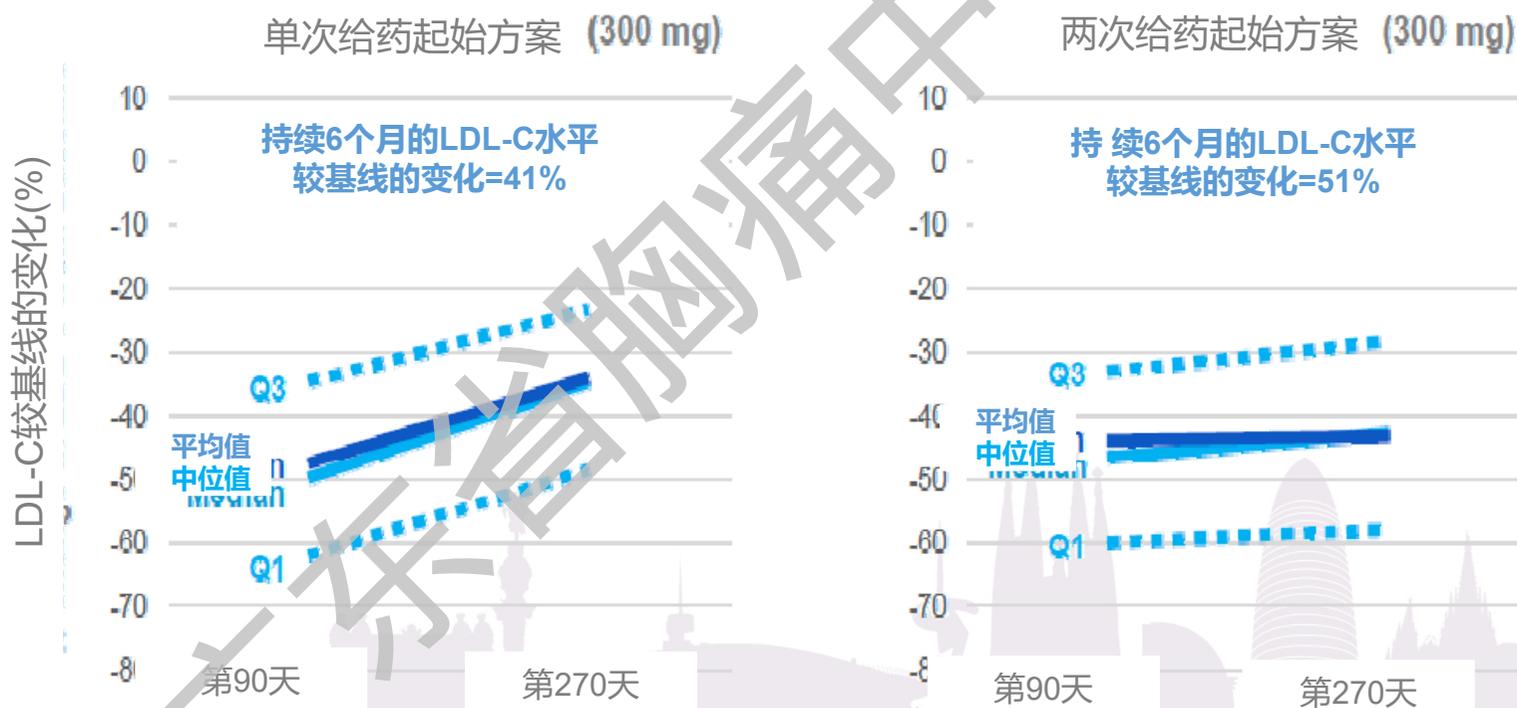
Ray KK, et al. 2017 ESC presentation.

在研究过程中，Inclisiran降胆固醇疗效持久稳定(≥ 6 个月) 同样证实300mg为最佳治疗方案

评估其从第90天到第270天的LDL-C含量变化百分比

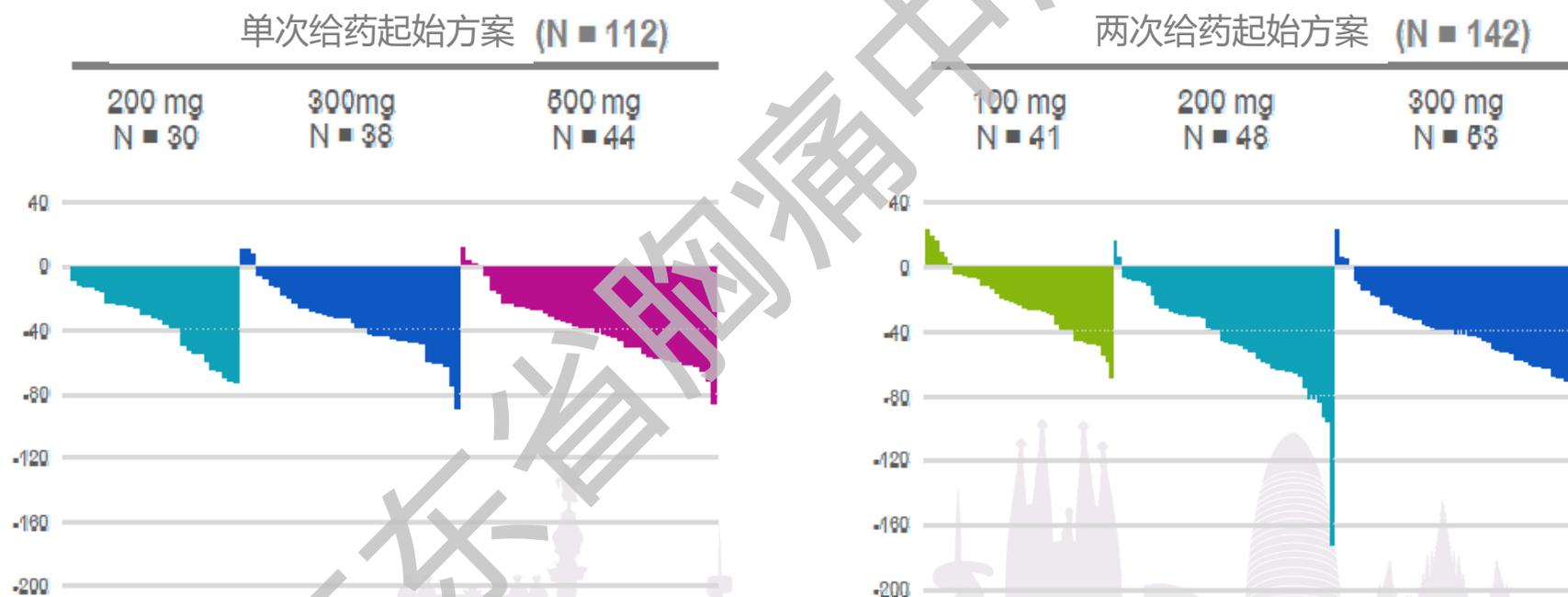
单次注射Inclisiran 300mg
LDL-C降幅平均值41%持续6个月

双次注射Inclisiran 300mg
LDL-C降幅平均值51%持续6个月



Inclisiran用于降低体内LDL-C含量具有个体差异性， 具体原因还有待于进一步研究

疗效：第360天的LDL-C水平降幅(mg/dL)
个体患者的应答



ORION 1 研究结论

安全性

- 到第360天，患者可预测回到基线水平
- 1年时，无安全性问题

给药剂量和给药频率

- 最佳起始剂量：第1天和第90天皮下注射300mg
- 在第90天时达到第一次拐点，应给予二次注射以维持平稳的降脂幅度，第二次拐点在第270天，预示着每180天需要给药一次，可维持稳定、持久地降低LDL-C值
- Inclisiran用于降低体内LDL-C含量具有个体差异性，具体原因待分析

研究拓展：Inclisiran已经进入三期临床研究

内容

2017ESC血脂领域药物研究新进展

- 以LDL-C为靶点的药物进展 他汀类药物、PCSK9抑制剂
- **以HDL-C为靶点的药物进展** **CETP抑制剂---REVEAL研究**
- 以炎症因子为靶点的药物进展 CANTOS研究

从2017新指南新进展看临床降脂策略

- 临床血脂管理需关注什么靶点？
- LDL-C要降多低？
- 如何选用调脂药物？
- 何时启动他汀，用多久？

以升高HDL为靶点的CETP抑制剂研究，是否可能开启调脂药物领域新篇章？

以CETP抑制剂的研究，仅REVEAL研究得到阳性结果



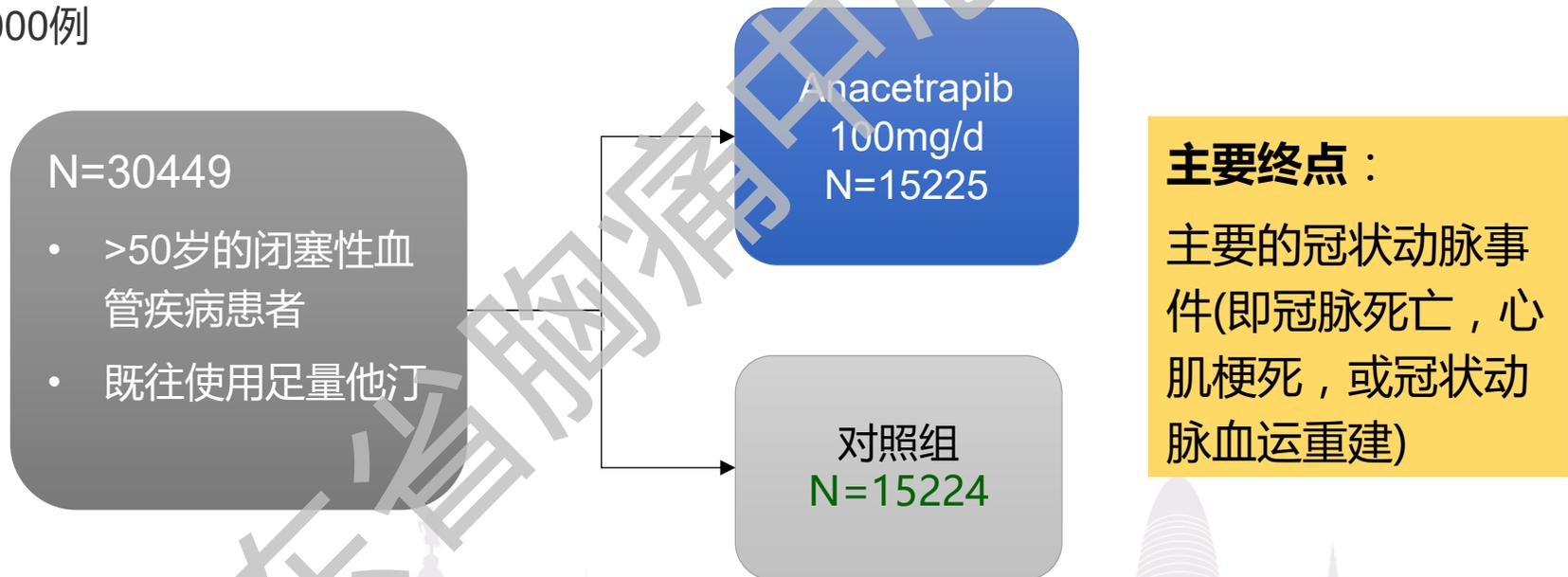
- CETP是一种由肝脏分泌的具有疏水性的糖蛋白，促进HDL颗粒与含apoB的颗粒如CM、LDL和VLDL中的CE与TG的交换，最终使胆固醇从外周细胞通过LDL受体被肝脏摄取形成胆汁排出体外，发挥其抗动脉粥样硬化的作用。当LDL受体功能不正常时，CETP可能使LDL在血浆中积聚。
- 因此，药物抑制CETP可降低其潜在的致动脉粥样硬化作用并通过升高HDL-C水平来达到抗动脉粥样硬化作用

CETP：胆固醇酯转运蛋白
CE: 胆固醇酯

REVEAL研究背景及设计

Late-breaking
clinical trials

- REVEAL试验是由英国牛津大学领导的一项国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照3期试验，旨在评估在足量他汀基础上加用Anacetrapib(100mg/日)降低LDL-C的有效性和安全性，可否进一步降低主要心血管病事件，改善预后，共入选30,449例动脉粥样硬化性疾病高危患者，平均随访4年，其中来自中国大陆的合格受试患者超过9000例



研究药物：Anacetrapib (CETP抑制剂)

随访：≥4年和≥1900例主要终点事件

研究结果：在他汀基础上使用CETP抑制剂升HDL 同时降LDL-C，且降低复合终点9%

Anacetrapib对血脂的影响

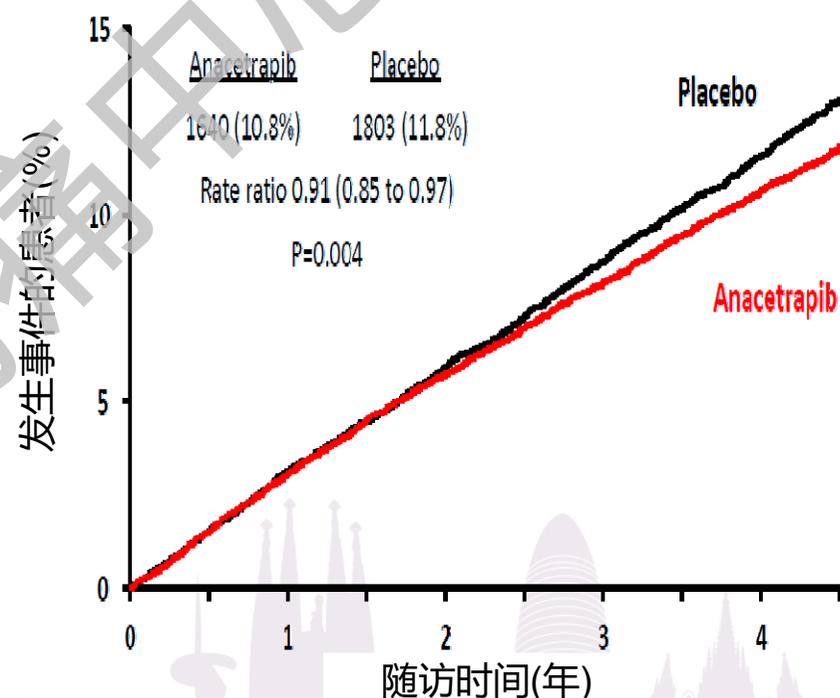
Measurement	Absolute difference		Proportional difference
	mg/dL	SI units	
HDL cholesterol	+43	+1.1 mmol/L	104%
Apolipoprotein AI	+42	+0.4 g/L	36%
LDL cholesterol			
- Direct (Genzyme)	-26	-0.7 mmol/L	-41%
- Beta-quantification*	-11	-0.3 mmol/L	-17%
Apolipoprotein B	-12	-0.1 g/L	-18%
Non-HDL cholesterol	-17	-0.4 mmol/L	-18%

* measured in a random subset of 2000 participants

主要终点：主要冠脉事件

AMPLIGO REVEAL

(冠心病死亡、心肌梗死或冠脉血运重建)



- REVEAL研究结果证实，在他汀基础上，加用100 mg/日Anacetrapib，平均随访4.0年，相比于对照组，LDL-C下降约41%，HDL-C升高104%。在硬终点方面，Anacetrapib较对照组显著降低一级复合终点9%(包括冠脉死亡、心肌梗死和冠脉血运重建术)

Landray M, et al. 2017 ESC presentation.

安全性结果：轻微升高血压和肾功能，有降低新发糖尿病趋势，总体耐受性良好

安全性评估结果

评估	Anacetrapib	安慰剂	差异	P
新发糖尿病	510	571	-0.7%	0.05
血压				
收缩压 (mmHg)	132.4	131.7	0.7	0.002
舒张压 (mmHg)	77.6	77.4	0.6	0.04
高血压严重不良事件	151(1.0%)	141(0.9%)	0.1%	0.56
肾病				
新发 eGFR<60 mL/min/1.73m ²	1344(11.5%)	1206(10.6%)	0.98%	0.04
肾衰严重不良事件	169(1.1%)	146(1.0%)	0.15%	0.20

对肝脏、黄斑变性、认知功能、肿瘤或其他不良事件无影响

REVEAL 研究带给我们的启示

- REVEAL研究显示，在**现有指南推荐的他汀治疗基础上**，Anacetrapib可额外减少高危心血管病患者的主要心血管事件，但改善预后的疗效是在治疗1年后才开始显现
- 然而，鉴于该项研究显示**长期严重不良反应的不确定性**，**药物性价比**、以及PCSK9抑制剂强力降低LDL-C等综合因素，美国默克公司在今年6月在即对外公布主要结果后，至今仍未决定是否向美国FDA递交上市申请，使得该药物最终是否走入临床仍存在不确定性。
- CETP抑制剂开启调血脂药物治疗领域的新篇章**还需拭目以待**

内容

2017ESC血脂领域药物研究新进展

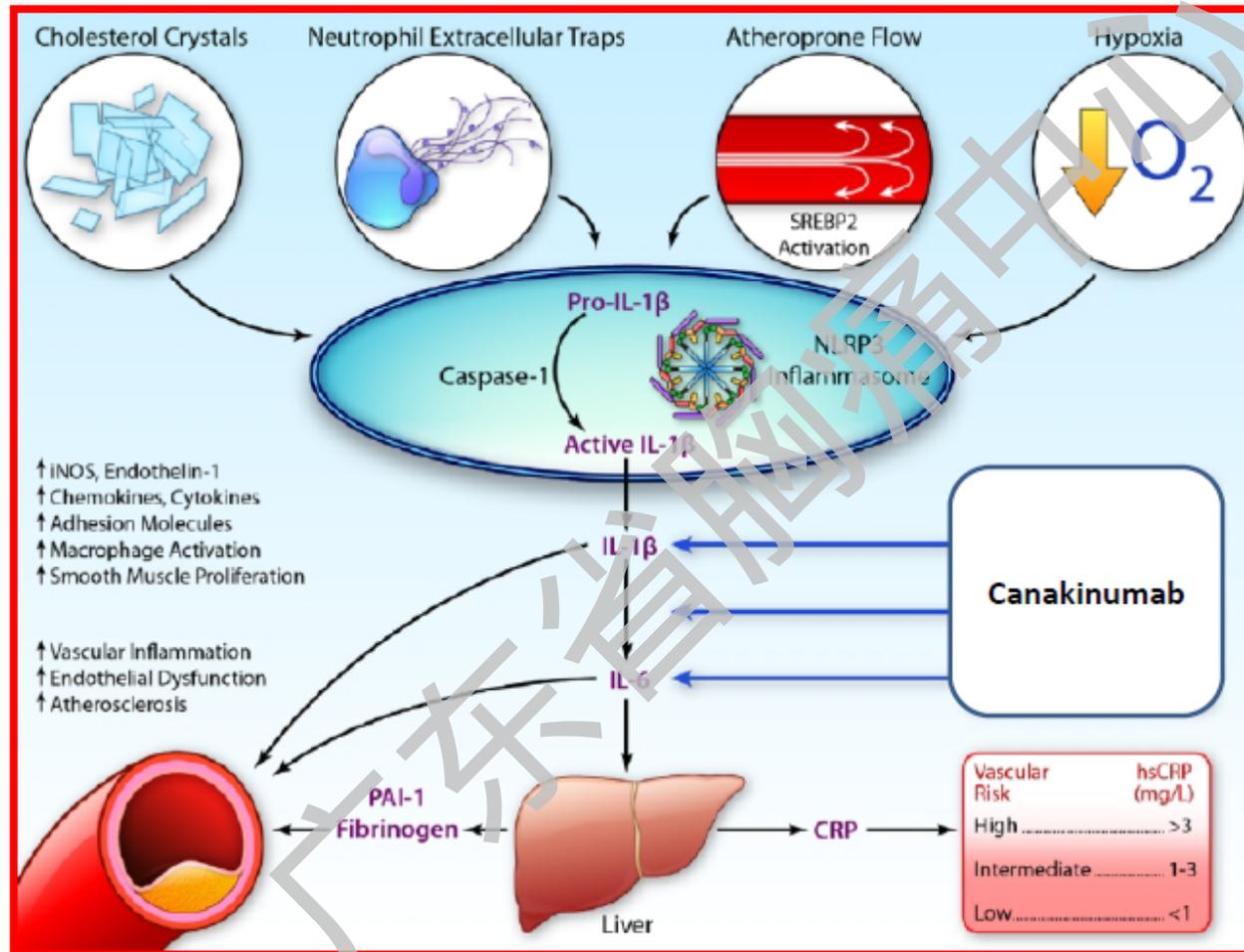
- 以LDL-C为靶点的药物进展 他汀类药物、PCSK9抑制剂
- 以HDL-C为靶点的药物进展 CETP抑制剂---REVEAL研究
- **以炎症因子为靶点的药物进展 CANTOS研究**

从2017新指南新进展看临床降脂策略

- 临床血脂管理需关注什么靶点？
- LDL-C要降多低？
- 如何选用调脂药物？
- 何时启动他汀，用多久？

以炎症因子为靶点：从CRP到IL-1 β ，动脉粥样硬化治疗靶点逐渐上游化

从CRP到IL-6到IL-1 β ，逐渐上游化的动脉粥样硬化治疗靶点



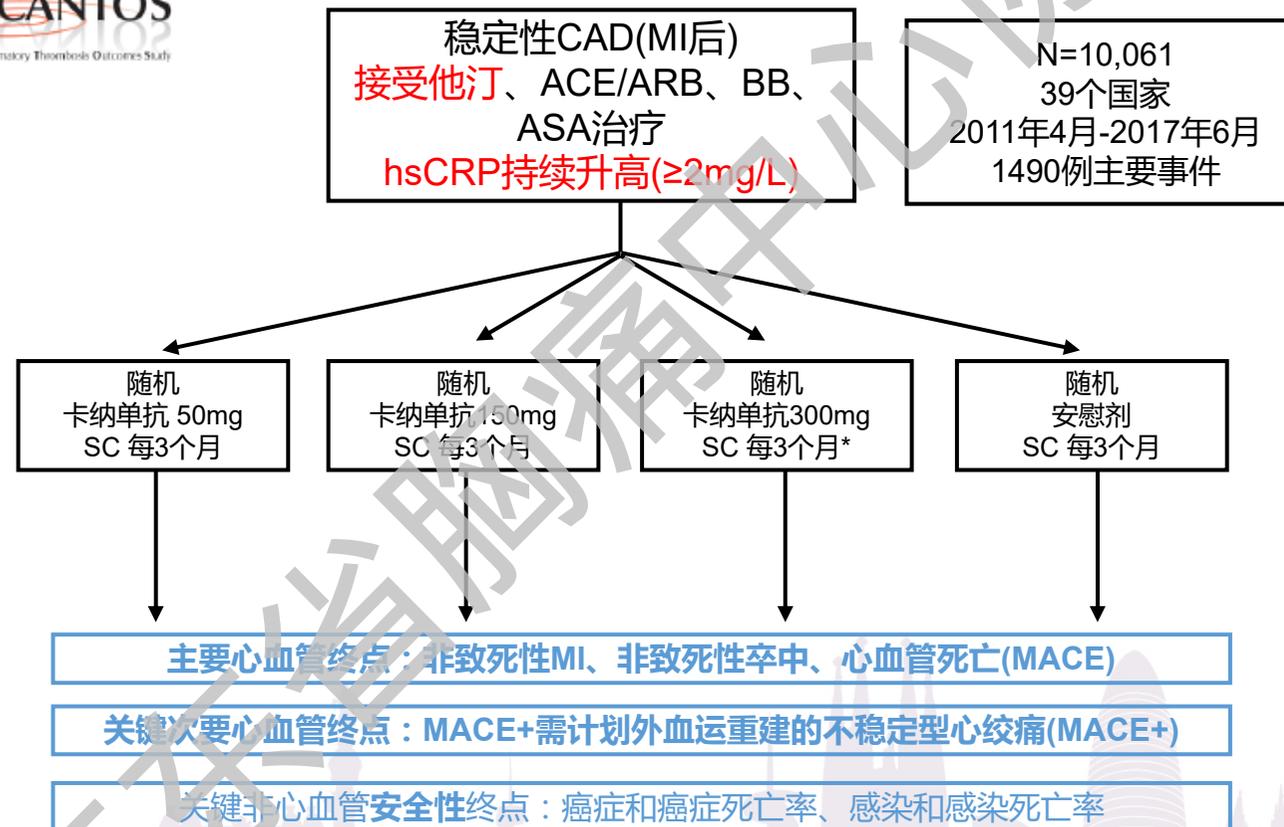
Canakinumab是一种选择性高亲和度的完全人源化单克隆抗体，可以抑制IL-1 β 分子。

通过持续性阻断IL-1 β 而起作用，从而抑制其过度生成引起的炎症。

Canakinumab: 卡纳单抗
 CRP: C反应蛋白
 IL-6: 白介素6
 IL-1 β : 白介素1 β

CANTOS研究：在他汀基础上使用抗炎药卡纳单抗

研究设计



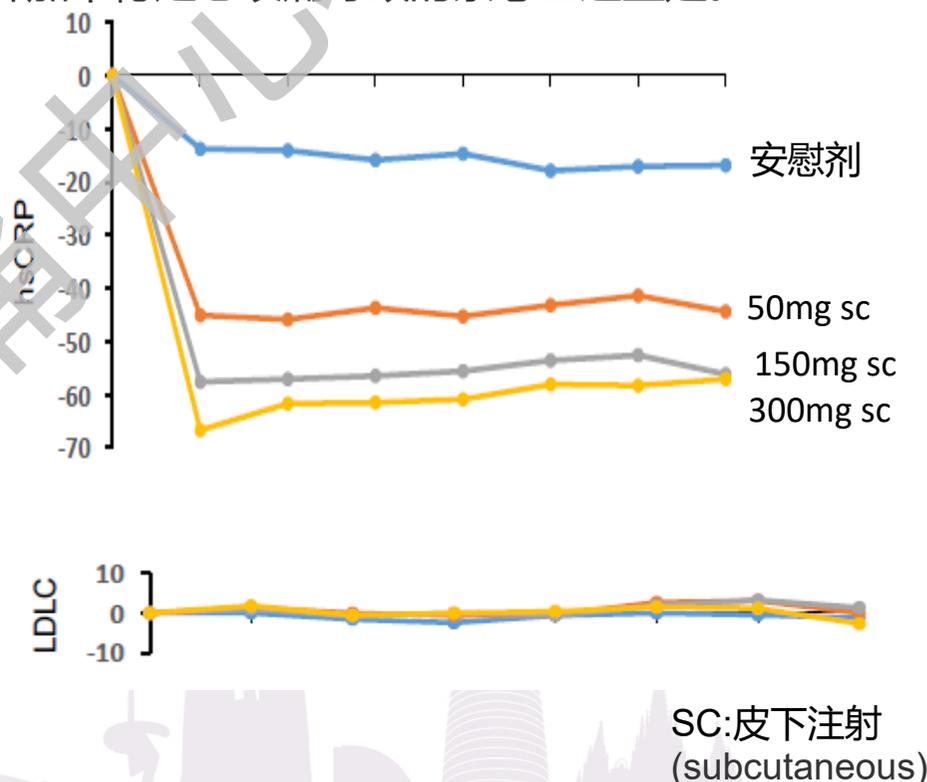
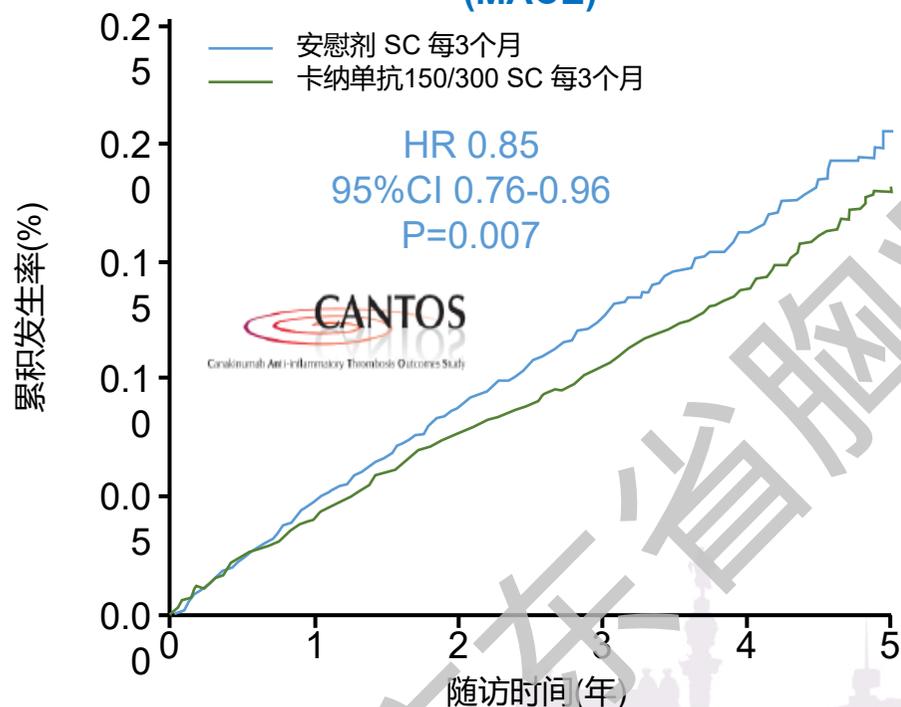
SC:皮下注射

- CANTOS研究为III期临床试验，共纳入10061例既往有心肌梗死且超敏C反应蛋白(hs CRP) $\geq 2\text{mg/L}$ 的动脉粥样硬化患者，这些患者均在他汀治疗基础上随机分配接受三种剂量治疗50mg、150mg或300mg或安慰剂治疗，每3个月给药一次。中位随访时间为3.7年。

CANTOS研究：在他汀基础上使用抗炎药卡纳单抗 可使主要终点MACE事件降低15%

- 主要有效性终点是首次发生非致死性卒中、非致死性心梗或心血管死亡
- 关键二级有效性终点是主要终点中的任何事件加不稳定心绞痛导致的紧急血运重建。

CANTOS:主要心血管终点
(MACE)



抗炎药卡纳单抗hsCRP降低39%、没有带来LDL-C的变化，但主要终点风险降低15%(p=0.007); 且带来非心血管临床获益，降低癌症死亡率和肺癌及致死性肺癌发生率

内容

2017ESC血脂领域药物研究新进展

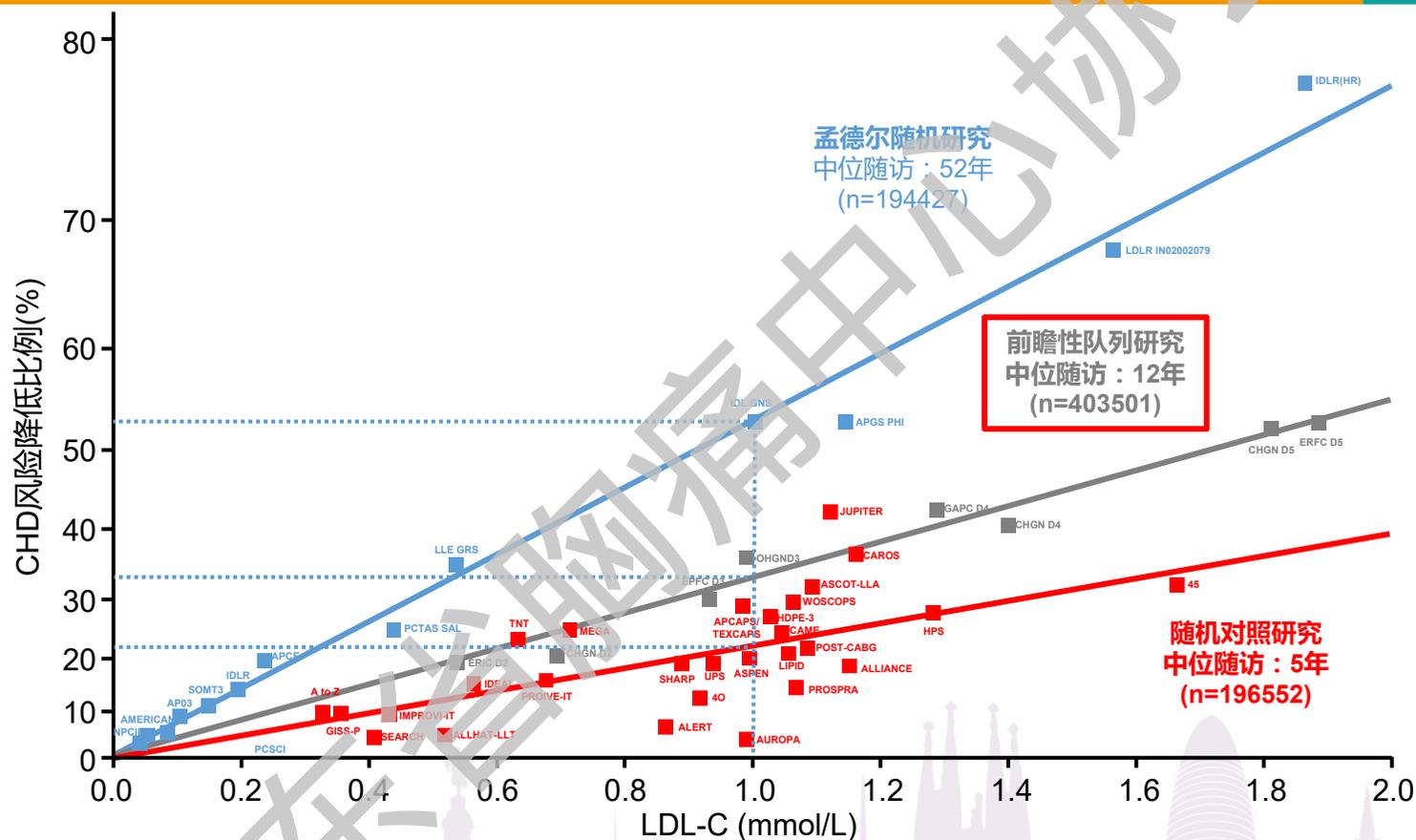
- 以LDL-C为靶点的药物进展 他汀类药物、PCSK9抑制剂
- 以HDL-C为靶点的药物进展 CETP抑制剂---REVEAL研究
- 以炎症因子为靶点的药物进展 Canos研究

从2017新指南新进展看临床降脂策略

- **临床血脂管理需关注什么靶点？**
- LDL-C要降多低？
- 如何选用调脂药物？
- 何时启动他汀，用多久？

必须关注LDL-C水平

《2017EAS欧洲动脉粥样硬化学会专家共识》



- 该共识文件同步发表于《欧洲心脏杂志》，其依据是200余项前瞻性流行病学、遗传学和孟德尔随机研究和随机临床试验，受试者数量达到200余万例，随访时间也达到了2000万人年。

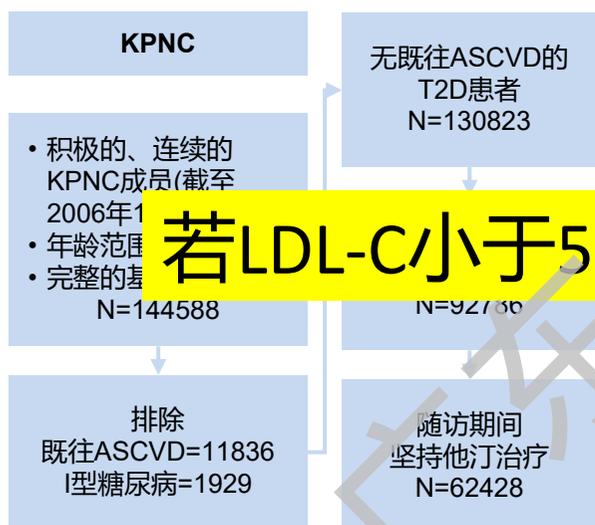
绝对LDL-C与心血管风险之间存在剂量依赖性的对数线关系，而且这一关系不依赖于其他的心血管风险因素。

2017年ESC新数据：LDL-C仍然是要关注的靶点，LDL-C与ASCVD事件呈正相关关系，LDL-C越低，ASCVD事件越低

- 研究背景与目的：
 - 美国指南对LDL-C、non-HDL-C目标消除一直是争论的来源。
 - 通过LDL-C和non-HDL-C的水平评估62428例2型糖尿病患者(无ASCVD，用他汀治疗)的ASCVD事件发生的风险

不同LDL-C水平所对应的ASCVD风险

糖尿病研究队列



若LDL-C小于50mg/dl，ASCVD事件风险下降42%

LDL-C, mean ± SD (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)					P-value (for trend)
	≥130	<130-100	<100-70	<70-50	<50	
153 ± 24	111 ± 8	85 ± 8	62 ± 5	41 ± 7		
N (n) = 63,439	5,270 (8.5)	14,503 (22.4)	21,807 (51.1)	9,907 (14.5)	1,632 (2.6)	N/A
model, HR (95% CI)		(0.65-0.8)	(0.6-0.72)	(0.65-0.8)	(0.65-0.9)	1
Fully adjusted model, [†] HR (95% CI)	Reference	0.72 (0.65-0.8)	0.63 (0.57-0.69)	0.62 (0.56-0.7)	0.58 (0.49-0.69)	<0.001

Fully adjusted model HR:完全校正后的风险系数

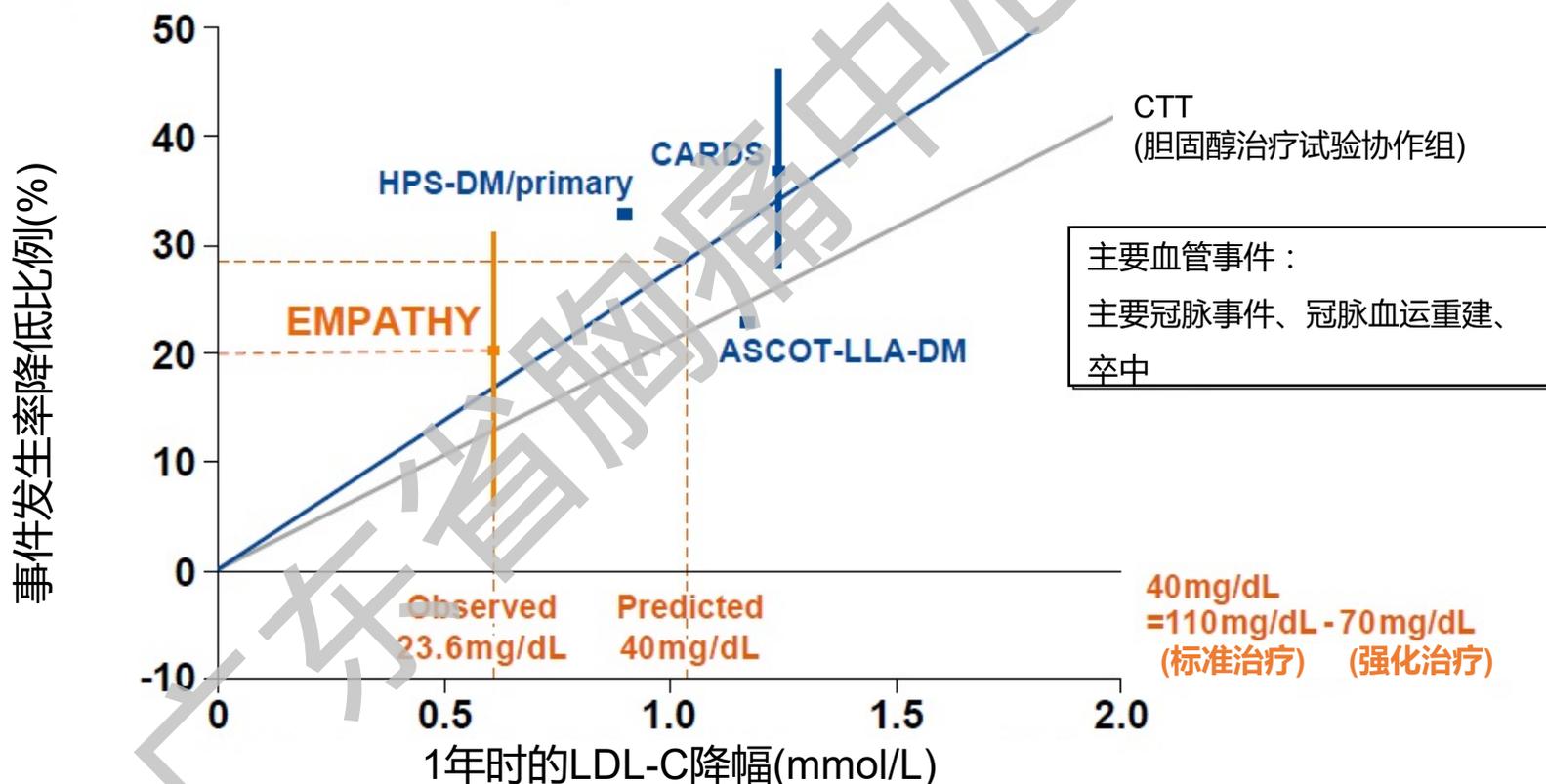
[†]Age, sex, race, smoking, hypertension, body mass index, diabetes duration, haemoglobin A1C, HDL-C and Charlson Comorbidity Index. CI, confidence interval; HR, hazard ratio

2017ESC EMPATHY研究显示： LDL-C越低，糖尿病患者的事件发生率越低

LDL-C水平变化与糖尿病患者事件发生率降低比例的关系



— 与CTT荟萃分析比较



Itoh H, et al. 2017 ESC hotline.

EMPATHY研究：2017ESC强化他汀对糖尿病视网膜病变的研究

CARDS：他汀在糖尿病患者一级预防的研究

ASCOT:观察降脂治疗对高血压伴血脂正常或异常患者的冠心病一级预防

内容

2017ESC血脂领域药物研究新进展

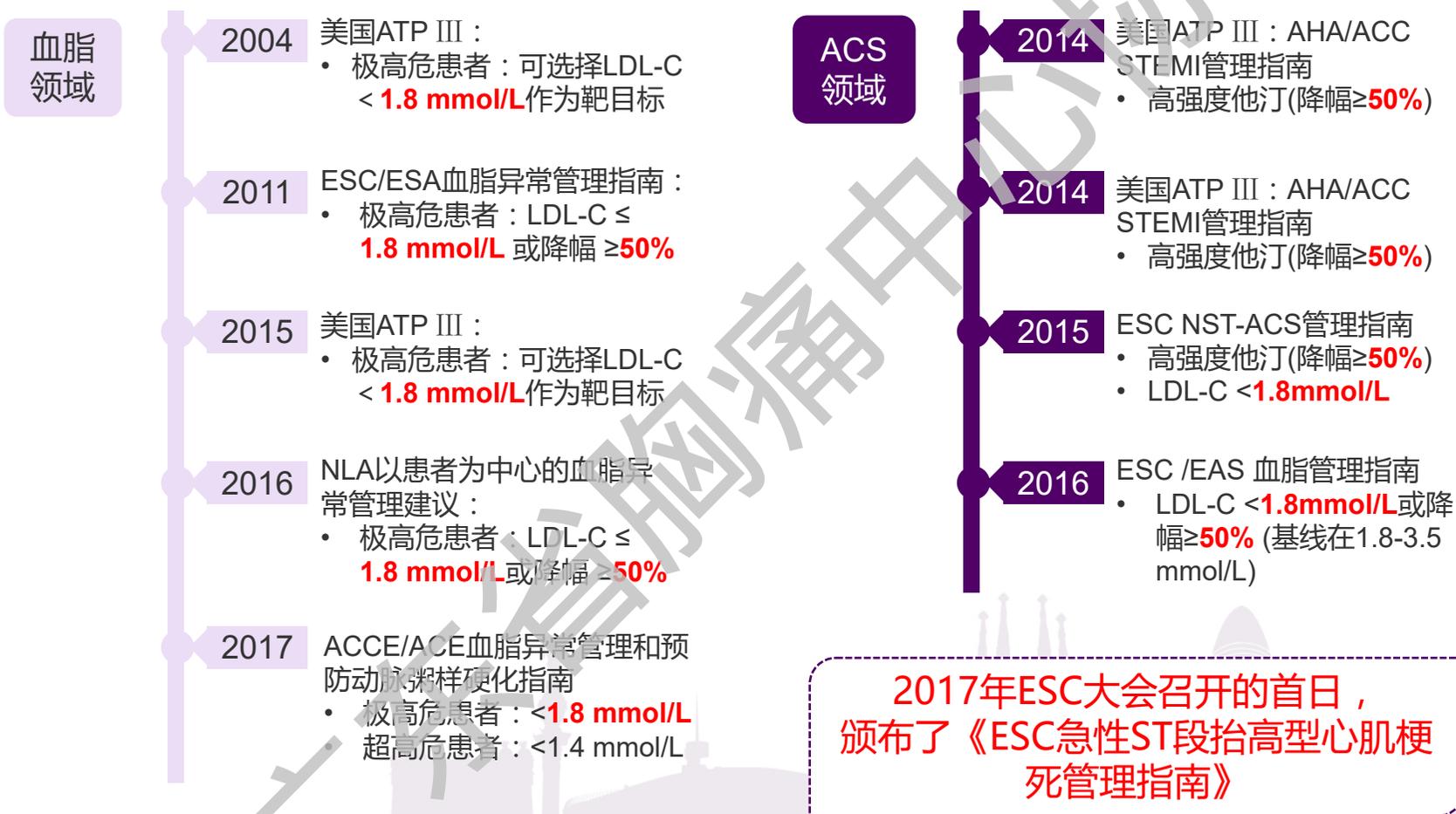
- 以LDL-C为靶点的药物进展 他汀类药物、PCSK9抑制剂
- 以HDL-C为靶点的药物进展 CETP抑制剂---REVEAL研究
- 以炎症因子为靶点的药物进展 Cantos研究

从2017新指南新进展看临床降脂策略

- 临床血脂管理需关注什么靶点？ LDL-C水平
- LDL-C要降多低？
- 如何选用调脂药物？
- 何时启动他汀，用多久？

随着指南变迁对LDL-C提出了更积极的更低的靶目标值

极高危患者降脂治疗核心理念：降LDL-C更低些更好



1.Circulation ; 2004 ; 110:227-239 2.Eur Heart J. 2011;32(14):1769-818. 3.Jacobson TA, et al. J Clin Lipidol . 2015 Nov-Dec;9(6 Suppl):S1-S122 4.Catapano AL, et al. Eur Heart J. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058. 5.Jellinger PS, et al. Endocr Pract. 2017 Feb 3. 6.Amsterdam EA,, et al. Circulation. 2014 Dec 23;130(25):e344-426. 7.Roffi M, et al. Eur Heart J. 2016 Jan 14;37(3):267-315. 8.Borja Ibanez, et al. European Heart Journal (2017) 00, 1–66

2017ESC STEMI新指南： 强调LDL-C Lower is better的理念



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2017) 00, 1–66

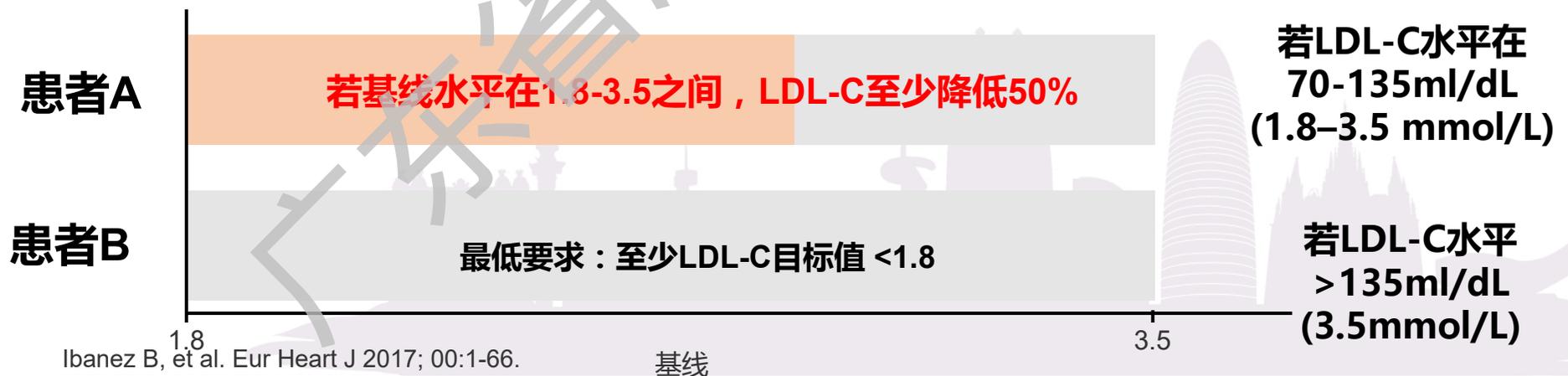
doi:10.1093/eurheartj/ehx393

ESC GUIDELINES

2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

An LDL-C goal of <math>< 1.8\text{ mmol/L}</math> (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C is between 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL) is recommended. <small>367369,376,382</small>	I	B
推荐LDL-C目标值<math>< 1.8\text{ mmol/L}</math> (70mg/dL) 或至少降低50% (若基线LDL-C水平在1.8-3.5之间)	I	B

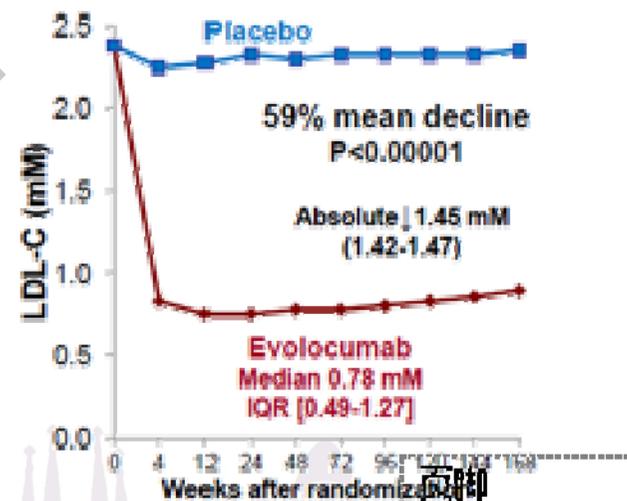
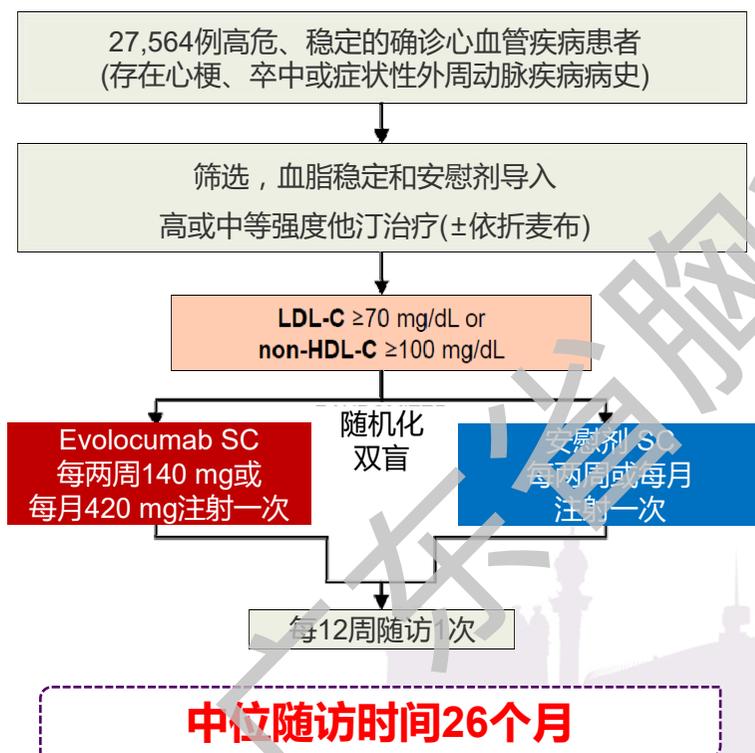
- 以瑞舒伐他汀降LDL-C举例：



2017 FOURIER 研究： PCSK9抑制剂可降低 LDL-C 至30mg/dl

• 研究设计：

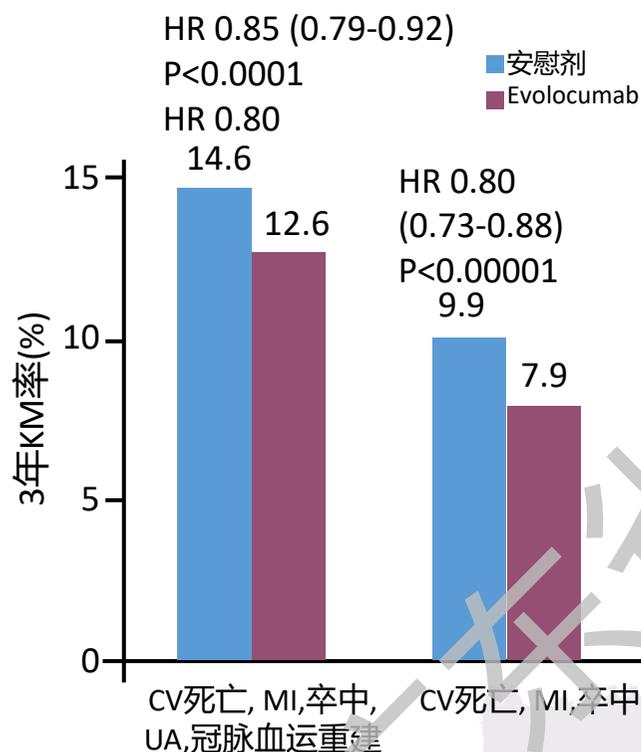
纳入 2013 年 2 月至 2015 年 6 月来自 49 个国家共 27564 例患者，对既往存在心肌梗死(MI)、缺血性卒中或症状性外周动脉疾病(PAD)以及在优化他汀治疗基础上 LDL-C ≥ 70 mg/dL 或非 HDL-C ≥ 100 mg/dL 的受试者进行 1 : 1 随机对照研究, 分为PCSK9抑制剂Evolocumab 组和对照组



LDL-C 降幅达 59%
Evolocumab 组的 LDL-C 降幅绝对值
56 mg/dl , LDL-C 中位数: 30 mg/dl

FOURIER 研究：继续降低 LDL-C 仍有获益首次证实 PCSK9 抑制剂可减少心血管终点事件，且观察2年安全性良好

主要终点



安全性



	Evolocumab (N=13,769)	安慰剂 (N=13,756)
不良事件(%)		
任何	77.4	77.4
严重	24.8	24.7
过敏反应	3.1	2.9
注射部位反应	2.1	1.6
治疗相关和导致停用研究药物	1.6	1.5
肌肉相关	5.0	4.8
白内障	1.7	1.8
糖尿病(新发)	8.1	7.7
神经认知功能	1.6	1.5
实验室结果(%)		
结合抗体	0.3	n/a
中和抗体	none	n/a

New-onset diabetes assessed in patients without diabetes at baseline; adjudicated by CEC

安全性及耐受情况好

糖尿病及神经认知问题等不良事件的发生率与安慰剂组相似，停药率低且不高于安慰剂组

2017ESC : FOURIER 研究的进一步亚组分析

研究目的

为了探索更低的LDL-C水平对心血管事件的疗效和安全性，进行FOURIER研究的二次分析，主要终点是复合心血管死亡，MI,卒中，冠状动脉血运重建或不稳定心绞痛事件

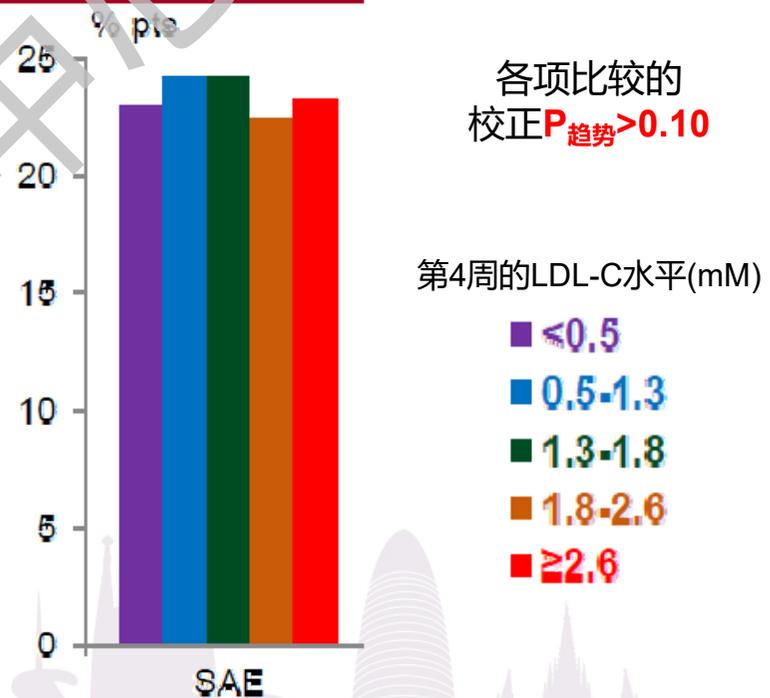
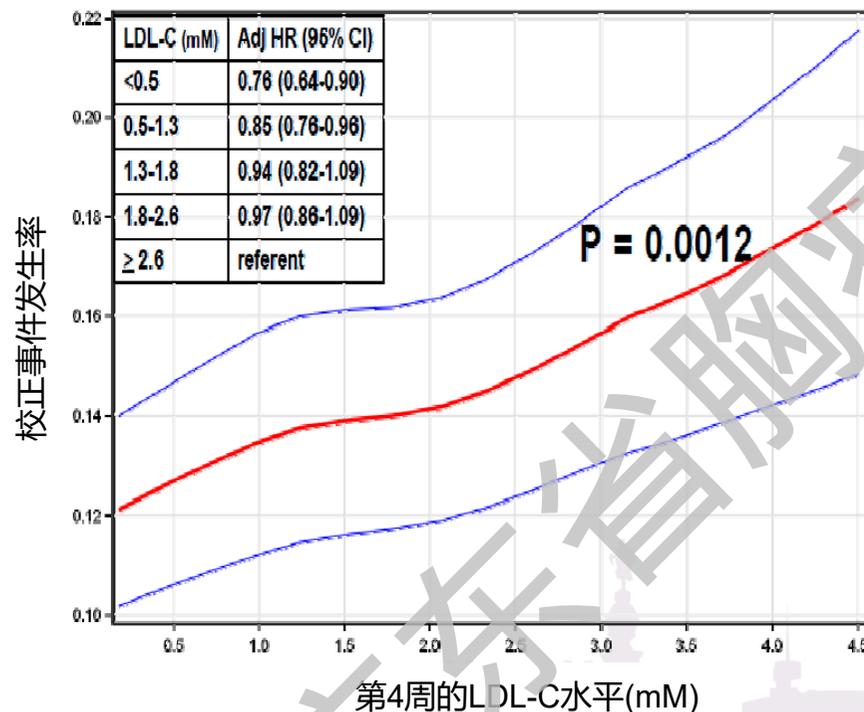
研究方法：对FOURIER研究的受试者分了5组

- 在第4周进行LDL-C评估
- 根据第4周达到的LDL-C指标值对5组进行分析
 - I. $<0.5\text{mM}$ (20 mg/dL)
 - II. $0.5\text{-}1.3\text{mM}$ (20-49 mg/dL)
 - III. $1.3\text{-}1.8\text{mM}$ (50-69 mg/dL)
 - IV. $1.8\text{-}2.6\text{mM}$ (70-99 mg/dL)
 - V. $\geq 2.6\text{mM}$ (≥ 100 mg/dL)是参照组

研究结点：LDL-C水平降得越低，CV事件发生率越低， 即使LDL-C<0.5mM 安全性仍良好

主要终点：复合心血管死亡，MI,卒中，
冠状动脉血运重建或不稳定心绞痛事件

安全性



安全性事件包括：新发糖尿病，癌症，白内障，因不良反应停药比例、AST/ALT>3x等

FOURIER 研究的进一步分析 带给我们的启示： 应当考虑比指南推荐的目标值还要更低的LDL-C目标值

Further Details

fourier

THE LANCET

Volume 350 Number 9205 Pages 675-714 August 12, 2017
Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial

- 当前，他汀+PCSK9抑制剂 可将LDL-C降低到前所未有的低点($\leq 1\text{mM}$)
- LDL-C与CV事件之间存在强递进关系，直到LDL $< 0.26\text{mM}$ ($< 10\text{mg/dL}$)
- 即使LDL-C值在2.2年时 $< 0.5\text{mM}$ ($< 20\text{mg/dL}$)，也未见额外的安全性事件

These data suggest that we should target considerably lower LDL-C than is currently recommended for our patients with atherosclerotic CV disease

研究者：这些数据表明我们应该考虑比目前对动脉粥样硬化的心血管疾病患者推荐的目标值更低的LDL-C

《2017亚州血脂专家共识》： 针对于糖尿病患者有更低的LDL-C目标值<55mg/dL

	LDL-C目标值 (mg/dL)	
若是糖尿病 (1或2型) +		
0-1 ASCVD 危险因素	<100	
≥2 ASCVD 危险因素	<70	
+ASCVD	<70	➡专家建议可考虑30-40
+ACS	<55	➡专家建议可考虑30-40

共识建议：合并糖尿病的ACS患者降LDL-C<55mg/dl

同时，《2017AACE/ACE糖尿病强化血脂管理共识》： 极高危患者LDL-C应<55mg/dL

风险分类	风险因素/10年风险	治疗目标(mg/dl)		
		LDL-C	非HDL-C	Apo B
极端危险	<ul style="list-style-type: none"> 进展性ASCVD包括达到LDL-C<70mg/dL的患者后出现不稳定心绞痛 伴的DM, CKD3/4或HeFH患者出现明确的临床心血管事件 早发ASCVD史(男性<55岁, 女性<65岁) 	<55	<80	<70
极高危	<ul style="list-style-type: none"> 确诊ACS, 冠状动脉, 颈动脉或外周动脉血管疾病或近期因其住院治疗 糖尿病或CKD3/4伴随≥1个危险因素 杂合子家族性高胆固醇血症 	<70	<100	<80
高危	≥2个危险因素且10年风险>10%或等同的CHD危险, 包括糖尿病或CKD3/4不伴其他危险因素	<100	<130	<90
中危	≥2个危险因素且10年风险<10%	<100	<130	<90
低危	≤1个危险因素	<130	<160	NR

内容

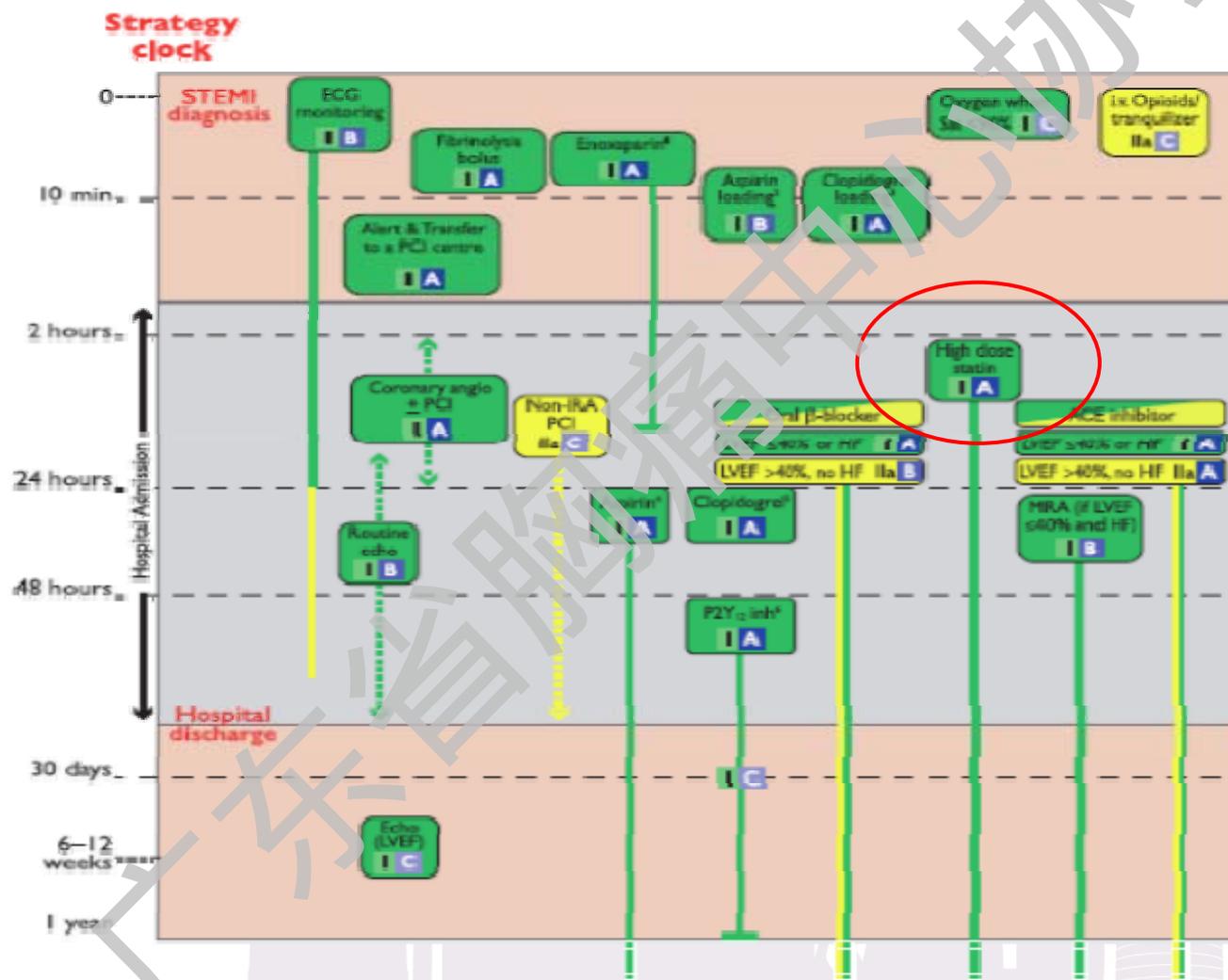
2017ESC血脂领域药物研究新进展

- 以LDL-C为靶点的药物进展 他汀类药物、PCSK9抑制剂
- 以HDL-C为靶点的药物进展 CETP抑制剂---REVEAL研究
- 以炎症因子为靶点的药物进展 Canros研究

从2017新指南新进展看临床降脂策略

- 临床血脂管理需关注什么靶点？ LDL-C水平
- LDL-C要降多低？
 - LDL-C基线在1.8-3.5之间仍要降LDL-C幅度>50%
 - LDL-C小于0.5mmol/L安全性良好
- **如何选用调脂药物？**
- 何时启动他汀，用多久？

欧洲STEMI新版指南再次强调了强化他汀的基石地位，入院24小时内启动高强度他汀，获IA级推荐



ESC STEMI新指南推荐： 只有当使用他汀最大耐受剂量仍未达标时，才考虑非他汀类药物

In patients with LDL-C ≥ 1.8 mmol/L (≥ 70 mg/dL) despite a maximally tolerated statin dose who remain at high risk, further therapy to reduce LDL-C should be considered.^{376,382}

IIa

A

7.4 Lipid-lowering therapy

In patients known to be intolerant of any dose of statin, treatment with ezetimibe should be considered. In the Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT),^{377,380} 18 144 patients with a recent ACS (29% with

Recent data from phase I-III trials show that proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors decrease LDL-C up to 60%, either as monotherapy or in addition to a statin dose,^{377,380} and also have beneficial effects on triglycerides and HDL-

and no significant differences in adverse events.³⁸² Given the moderate effect over 2 years and the absence of mortality reduction, its use should still be restricted to selected high-risk patients.

依折麦布：

只有当最大他汀剂量不耐受时，再考虑依折麦布

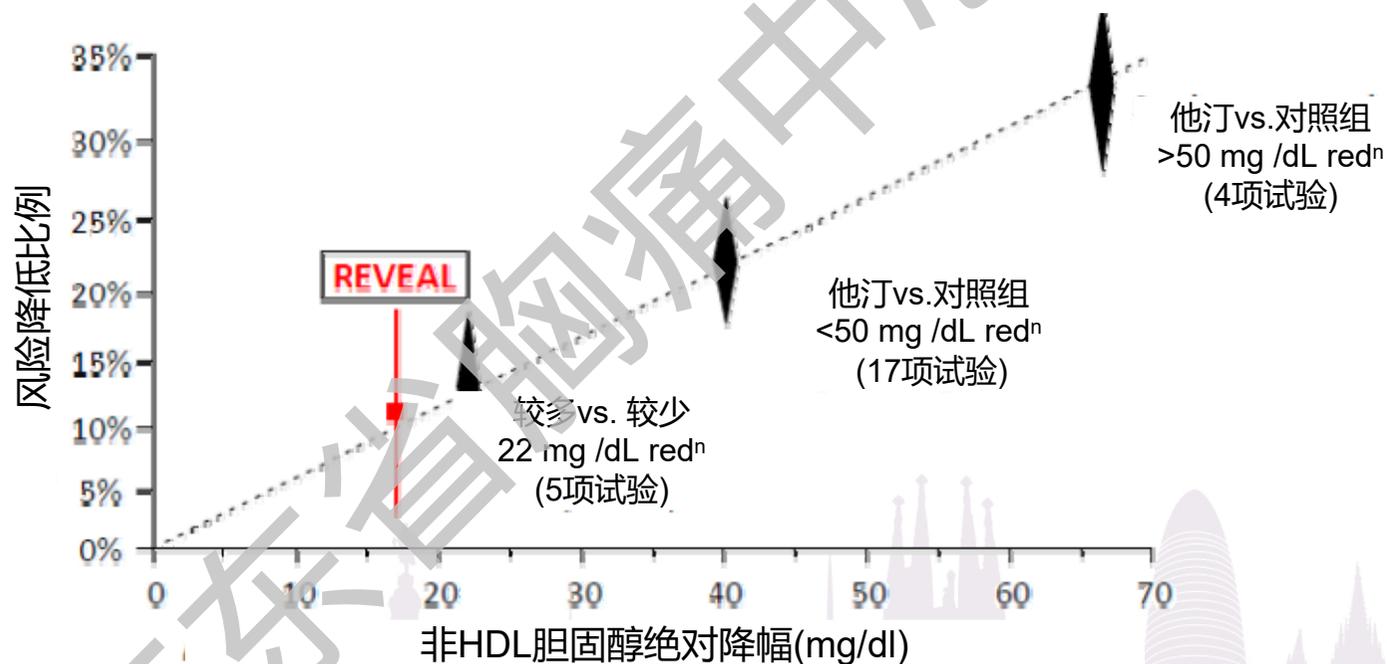
PCSK9抑制剂目前中国未上市

国外适应症用于治疗成人杂合子型家族性高胆固醇血症和临床动脉粥样硬化心血管疾病(如需降低低密度胆固醇的心脏病或中风)

2017ESC REVEAL研究中：非HDL-C下降水平与心血管事件下降比例关系显示他汀类药物优于CETP抑制剂

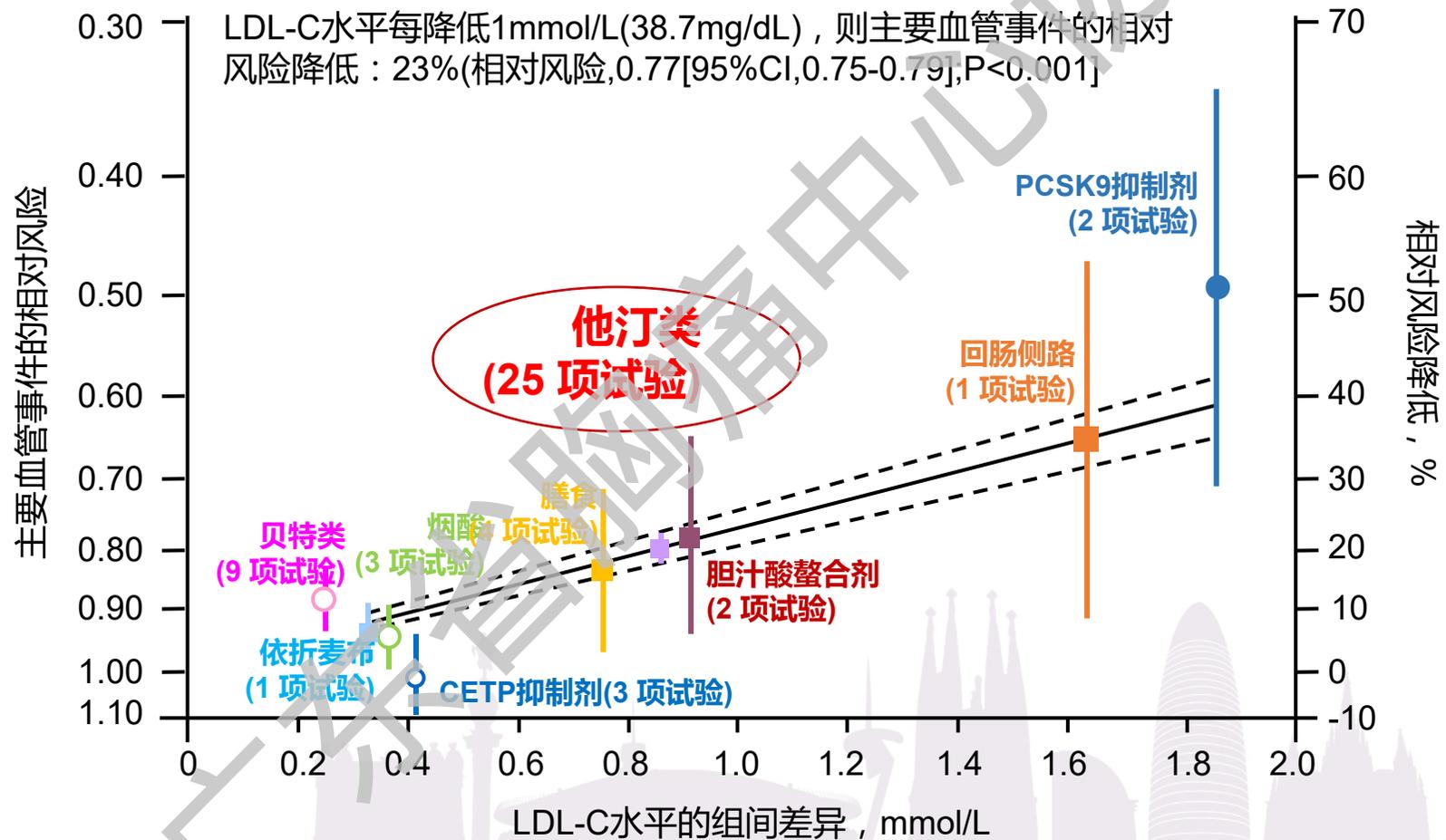
冠心病死亡或MI风险降低比例
vs. 非HDL胆固醇绝对降幅
(来自已发表的CTT荟萃分析)

REVEAL



CETP抑制剂仅降非HDL-C 18%、降事件风险9%
而他汀类药物降非HDL-C大于40%以上、降事件风险达20~35

他汀的循证医学证据充足，他汀基石地位不可撼动



以瑞舒伐他汀为例：他汀在不同人群不同作用中的部分研究证据

作用	降低LDL-C		稳定逆转斑块					一级预防	
研究名称	VOYAGER 研究	STELLAR 研究	METOR 研究	COSMOS 研究 (日本) ²	ARTMAP 研究 (韩国) ³	REACH 研究 (中国) ¹	RAPID研究 (日本) ⁸	JUPITER 研究	HOPE 3研究
他汀剂量	瑞舒伐他汀 5mg,10mg,20 mg,40mg	瑞舒伐他汀 10mg,20mg,40 mg	瑞舒伐他汀 40mg	瑞舒伐他汀 2.5-20 mg	瑞舒伐他汀 10mg vs. 阿托伐他汀 20mg	瑞舒伐他汀 5-20mg/d	瑞舒伐他汀 平均剂量 6.5mg vs. 瑞舒伐他汀 平均剂量 2.9mg	瑞舒伐他汀 10 mg	瑞舒伐他汀 10 mg
研究结果	10mg瑞舒伐他汀降LDL-C44%	10-40mg可降低LDL-C水平达46-55%	最大CIMT的变化-0.0014 mm/yr	斑块体积减少 5.1%	斑块总体积 7.4% vs. 3.9%	%LRNC 减少 2.2%	斑块消退 9.1% vs.3.2%	主要心血管事件风险减少 44%	降脂组：主要心血管事件风险下降 24%

1. Du R, et al. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014 Jul 14;14:83.
2. Takayama T, et al. *Circ J.* 2009;73(11):2110-7.
3. Lee CW, et al. *Am J Cardiol.* 2012;109:1700-4.
4. Otagiri K, et al. *Circ J* 2011;75:633-41.
5. Miyauchi K, et al. *Circ J* 2009;73:111-5.
6. Tsunenari Soeda et al. *Circ J* 2011; 75: 2621 – 2627
7. Myeong-Ki Hong, et al *J Am Coll Cardiol Intv* 2009;2:679-88
8. Yogo M, et al. *Atherosclerosis.* 2014 Jan;232(1):31-9.

瑞舒伐他汀在中国未获得延缓动脉粥样硬化斑块进展适应症
瑞舒伐他汀目前在中国的适应症为治疗高脂血症

内容

2017ESC血脂领域药物研究新进展

- 以LDL-C为靶点的药物进展 他汀类药物、PCSK9抑制剂
- 以HDL-C为靶点的药物进展 CETP抑制剂---REVEAL研究
- 以炎症因子为靶点的药物进展 Canos研究

从2017新指南新进展看临床降脂策略

- 临床血脂管理需关注什么靶点？ LDL-C水平
- LDL-C要降多低？ LDL-C基线在1.8-3.5之间仍要降LDL-C幅度>50%LDL-C<0.5mmol/L安全性良好
- 如何选用调脂药物？ 他汀是基石
- **何时启动他汀，用多久？**

《2017ESC STEMI新指南》推荐： 尽早启动高强度他汀且长期维持，IA级推荐

Lipid lowering therapies	
It is recommended to start high-intensity statin therapy ^c as early as possible, unless contraindicated, and maintain it long-term. ^{364,366,368}	I A
^c High-intensity statin defined as atorvastatin 40–80 mg and rosuvastatin 20–40 mg.	

高强度他汀

每日剂量平均约降低
LDL-C $\geq 50\%$

瑞舒伐他汀 20mg

阿托伐他汀 (40)*80 mg

中强度他汀

每日剂量平均约降低
LDL-C 30%~50%

瑞舒伐他汀 (5) -10mg

辛伐他汀 20–40 mg

普伐他汀 40 (80) mg

氟伐他汀 XL 80 mg

匹伐他汀 2–4 mg

阿托伐他汀 10 (20) mg

低强度他汀

每日剂量平均约降低
LDL-C $< 30\%$

辛伐他汀 10 mg

普伐他汀 10~20 mg

洛伐他汀 20 mg

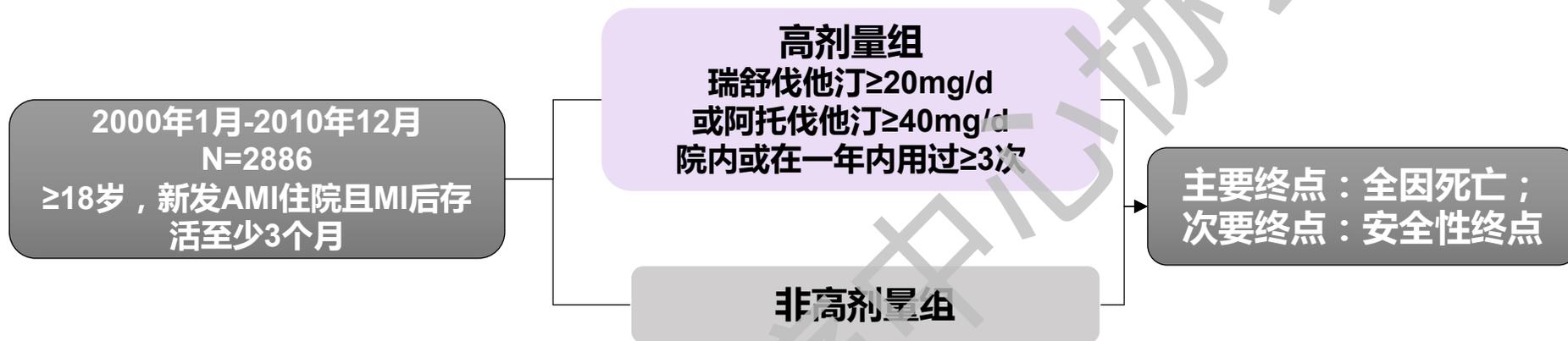
氟伐他汀 20~40 mg

匹伐他汀 1 mg

1. Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol 2014; 1;63(25 Pt B):2889-934.

2. Ibanez B, et al. Eur Heart J 2017; 00:1-66.

2017ESC台湾研究： 高强度他汀降低亚州急性心肌梗死患者的死亡率且安全性良好



研究结果

- HIS组的MI患者全因死亡率显著降低
 - 1年和3年随访时HIS组AMI患者的全因死亡率较非HIS组均显著降低(1年HR : 0.254 ; 3年HR : 0.285)。
- 1:1倾向评分匹配后(两组年龄、性别、合并症和治疗相似)
 - 1年和3年随访HIS组死亡率显著获益仍然存在(1年HR : 0.272 ; 3年HR : 0.307);男性与女性、老年(≥ 65 岁)和青年患者死亡率获益相似；且两组因严重肝炎和肌病住院的发生率相似

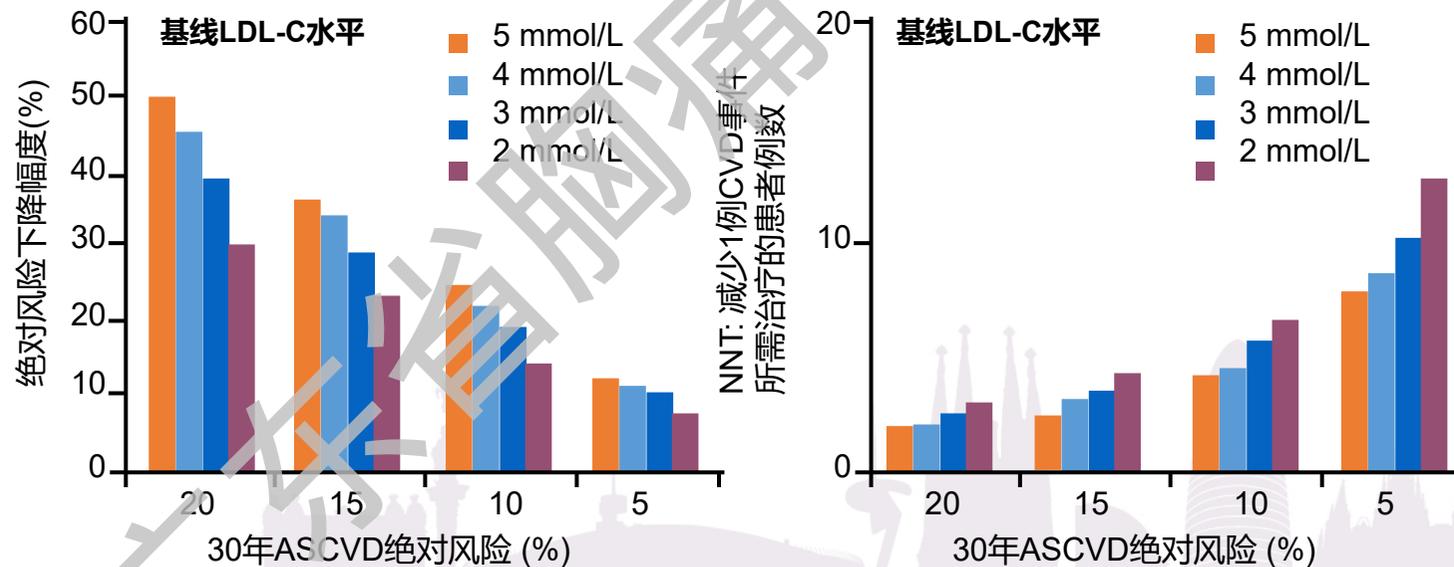
该研究显示，亚洲AMI患者高强度他汀治疗较非高强度他汀治疗带来更低的全因死亡率，且不增加肝脏和肌肉严重不良反应风险，证实了亚洲ASCVD患者应用强化他汀治疗的临床获益和安全性。

《2017EAS低密度脂蛋白导致动脉粥样硬化性心血管疾病的共识》：长期治疗，获益越大

• 30年长期治疗的获益分析：

- 30年ASCVD绝对风险越大，基线LDL-C越高，降LDL-C终生获益越明显

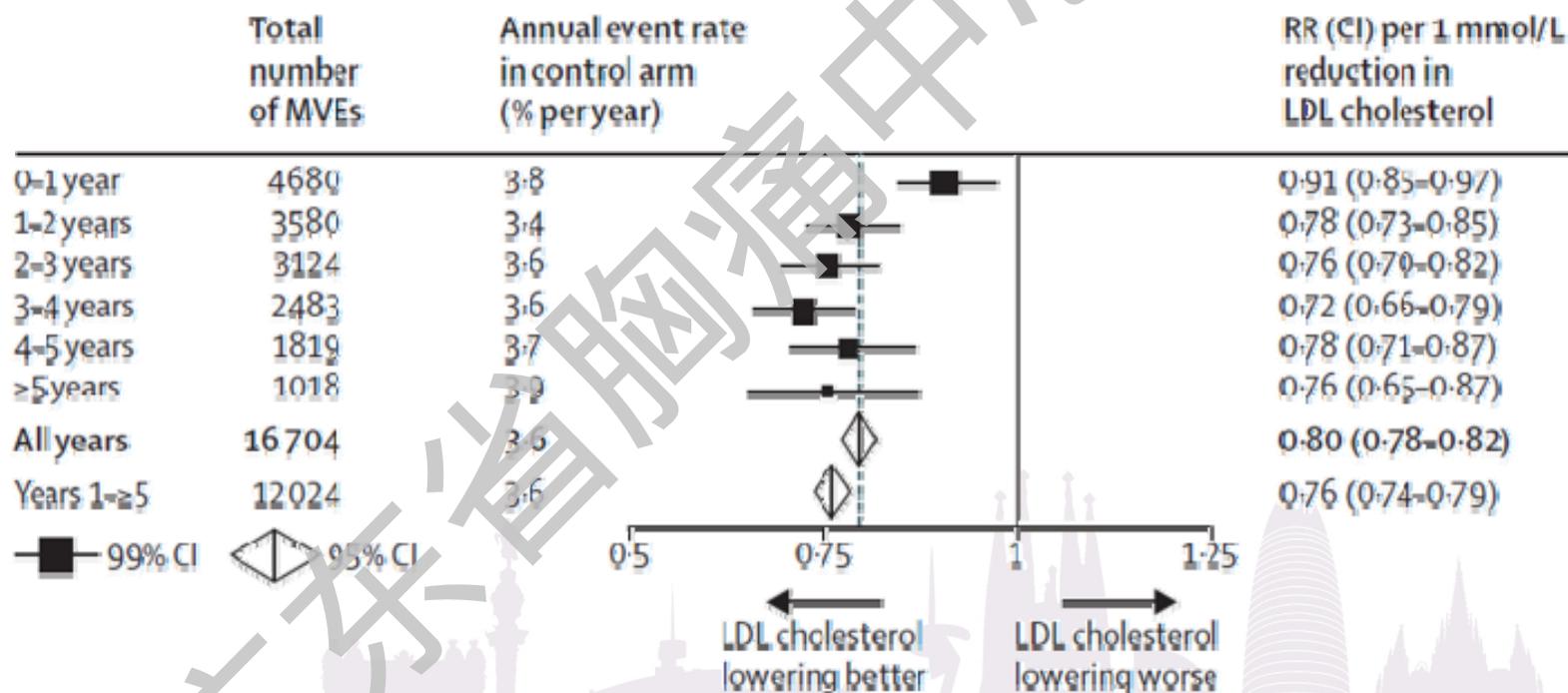
30年ASCVD绝对风险越大，基线LDL-C越高，达标后绝对风险下降幅度越大，实现获益的患者比例越高



各组患者治疗30年后，维持LDL-C降低50%的临床对比分析

他汀长期治疗可持续扩大心血管获益

- 总体而言，LDL-C每降低1 mmol/L，心血管事件年均相对风险下降20%；
- 1年~5年之后，LDL-C每降低1 mmol/L，心血管事件年均相对风险下降24%



2017ESC STEM指南的“Don't forget”治疗环节中， 进一步明确强化他汀治疗的时间需在入院后24小时内启动， 越早越好，越久越好

Evidenced-based 'to do and not to do' messages from the Guidelines

急性期、亚急性期和长期阶段的常规治疗推荐		
推荐伴有心衰和/或LVEF≤40%的患者接受β受体阻滞剂口服治疗，除非禁忌	I	A
伴有低血压、急性心衰或房室传导阻滞或严重心动过缓的患者必须避免静脉输注β受体阻滞剂	III	B
推荐尽早启动高强度他汀治疗，除非禁忌，并长期维持	I	A
推荐LDL-C目标值<1.8mmol/L(70mg/dL)或至少降低50%[若基线LDL-C水平在1.8-3.5mmol/L(70-135mg/dL)之间]	I	B
推荐伴有心衰、左室收缩功能障碍、糖尿病或前壁心肌梗死的患者在STEMI发生24小时内启动ACE抑制剂治疗	I	A

2017新指南新进展带给我们的临床降脂策略总结

血脂管理要关注什么靶点？

- EAS指南指出LDL-C与心血管事件呈正相关
- LDL-C是ASCVD的致病因素并呈累积效应

LDL-C要降多低？

- LDL-C基线在1.8-3.5之间仍要降LDL-C幅度>50%
- Fourier进一步分析显示LDL-C小于0.5mM,安全性仍良好

如何选用调脂药物降LDL-C？

- ESC新指南进一步强调了他汀在ACS血脂管理中的地位不可撼动
- 只有当使用他汀最大耐受剂量仍未达标时，才考虑非他汀类药物

应何时启动他汀药物，用多久？

- 入院24小时尽早启动他汀治疗，越早越好，越久越好

谢谢!

