

· 老年人合理用药专栏 ·

老年人血脂异常的治疗策略

叶 平

(解放军总医院南楼临床部心血管内科, 北京 100853)

【摘要】老年人发生动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的风险明显增高,血脂异常是ASCVD的独立致病性危险因素。干预老年人血脂异常、特别是降低胆固醇,可发挥显著的ASCVD一级预防和二级预防作用,且具有良好的安全性。生活方式改善是老年人血脂异常的基本治疗,他汀类药物是防治ASCVD的首选药物。降脂治疗需要个体化,根据血脂水平和心血管病的危险度确定降脂药物的初始剂量,从小或中等剂量开始,然后根据治疗反应调整剂量,使低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)达到与年轻人同样的目标水平。

【关键词】老年人;血脂异常;治疗

【中图分类号】 R592; R589.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.08.130

Management for dyslipidemia in the elderly

YE Ping

(Department of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 The elderly are at a much higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), while dyslipidemia is reported as an independent risk factor for ASCVD. Management of dyslipidemia, especially cholesterol-lowering therapy, exerts significant effect on the primary and secondary prevention for ASCVD with a good safety profile in the elderly. On the basis of improving lifestyle, statin is a prior choice for the management of dyslipidemia. Personalized therapeutic strategy for the elderly should include proper initial dosage of lipid-lowering drug according to the lipid levels and ASCVD risk stratification, and then titration of the dosage based on response to therapy for the purpose of reaching low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) target as the same as to young people.

【Key words】 elderly; dyslipidemias; treatment

Corresponding author: YE Ping, E-mail: yeping@sina.com

血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)及不良心血管事件的独立危险因素。随着我国经济水平发展和居民生活水平的提高,老年人血脂异常的发生率增高。但既往观点认为,老年人血脂代谢与普通人群相比具有较大的差异,接受调脂治疗发生不良反应概率大,特别是>75岁的老年人缺乏降脂治疗获益的临床试验证据。因此对于老年人的降脂治疗重视不够。为了进一步加强我国老年人ASCVD的防治工作,借鉴近年发布的国际血脂管理指南和临床证据,需要加强对老年人血脂异常管理的认识。

1 老年人血脂异常的特点

血脂水平随增龄发生变化,基因、环境因素、

生活方式与衰老过程中的血脂异常密切相关。对我国31个省市90 395名≥18岁成年人流行病学调查显示,18~44、45~59和≥60岁成年人血清总胆固醇(total cholesterol, TC)水平分别为(3.86±1.03)、(4.29±1.11)、(4.33±1.09)mmol/L,TC、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和甘油三酯(triglycerides, TG)水平随年龄增加逐渐升高,但与欧美国家相比,我国老年人的TC和LDL-C平均水平低于西方人群,以轻、中度增高为主,但TG平均水平高于西方人群。

2 老年人降脂治疗的现状

现有的循证医学证据显示,有效的降脂治疗对老年人ASCVD的一级预防和二级预防十分有益,可

减少不良心血管事件的发生,改善生活质量,延长寿命。但在临床实践中对已患有ASCVD,或具有多个心血管危险因素的老人群降脂治疗仍被忽视。Massing等分析美国296个医学中心56 320份医疗病历发现,50岁的冠心病患者,其使用降脂药物率为60%,而对于≥85岁老年人仅为<15%,药物剂量调整也随年龄增长而下降。另一项研究显示,在急性心肌梗死的高危老年人群中接受他汀类治疗的比例较低,只有33%,且对治疗剂量也很少有调整,反映出临床医师对于老年患者调脂治疗用药仍然存在极大的保守性,不能根据临床反应及患者自身情况对药物进行相应调整。目前国内他汀类治疗也存在相同的情况。

产生这种状况的原因多是顾虑药物相互作用产生副作用增多,也有是认为老年人群接受降脂治疗效价比不高,或是认为降脂治疗延缓老年人ASCVD发生的证据贫乏,或是采用对一般人群心血管病风险评估方法常低估老年人的风险。虽然针对老年人进行降脂治疗的大规模临床试验较少,但近年来对多项随机对照临床试验的老年亚组数据分析为老年人的降脂治疗提供了有效性和安全性资料,使老年人血脂异常的治疗更加有据可依。

3 老年患者心血管病危险评估和目标值

老年人心血管疾病的整体危险增加,治疗血脂异常的绝对获益增加。降脂治疗前需要对患者有无ASCVD、糖尿病以及对心血管病危险度进行评估[除LDL-C水平之外,危险因素还包括吸烟、高血压、年龄、低高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和肥胖等],并进行心血管病危险分层,由危险分层结果确定治疗目标。这种评估方法与普通人群一致,但对老年人还应充分权衡药物治疗的获益/风险。

2013年国际动脉粥样硬化协会(International Atherosclerosis Society, IAS)发布的《全球血脂异常诊治建议》推荐对<80岁人群进行长期风险管理,终生风险评估方法。在一级预防中,生活方式干预基础上,根据危险分层选择干预策略。对于ASCVD二级预防,在强调生活方式改变的同时及早使用他汀类药物治疗。2013年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏联合会(American Heart Association, AHA)降胆固醇治疗指南提出他汀获益的4类人群:临床确诊为ASCVD;原发性LDL-C≥190mg/dl(4.9mmol/L);40~75岁糖尿病;无ASCVD、无糖尿病,但10年心血管疾病风

险估算值≥7.5%者,推荐年龄>75岁的ASCVD患者使用中等强度他汀类药物。2014年美国国家脂质联合会(National Lipid Association, NLA)发布的血脂异常管理建议推荐根据患者发生ASCVD事件的绝对危险进行治疗调整。

关于LDL-C的治疗目标,虽然ACC/AHA指南取消LDL-C目标水平而代之以四类获益人群,中国胆固醇教育计划血脂异常专家建议仍坚持根据不同的心血管风险分层确定不同的治疗目标值(表1),老年人群与一般人群并无差别,但由于老年人群多属于高危或极高危人群,更需要积极治疗。

表1 老年人血脂异常调脂治疗的目标值
Table 1 The treatment target for dyslipidemia in the elderly [mmol/L(mg/dl)]

Clinical disease and (or) risk factor	LDL-C target level	Non HDL-C target level
ASCVD	< 1.8 (70)	< 2.6 (100)
DM + hypertension or other risk factors*	< 1.8 (70)	< 2.6 (100)
DM	< 2.6 (100)	< 3.4 (130)
Chronic kidney disease (≥ degree 3)	< 2.6 (100)	< 3.4 (130)
Hypertension + one other risk factor	< 2.6 (100)	< 3.4 (130)
Hypertension or 3 other risk factors	< 3.4 (130)	< 4.1 (160)

LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; DM: diabetes mellitus. Expert advice on the prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese Cholesterol Education Program in 2014. *Other risk factors including age(male: ≥45 years old, female: ≥55 years old), smoking, HDL-C < 1.04mmol/L (40mg/dl), body mass index ≥28kg/m², family history of early onset ischemic cardiovascular disease, chronic kidney disease (≥ degree 3B), family hypercholesterolemia

4 老年人血脂异常的治疗

4.1 非药物治疗

生活方式治疗(life style therapy)是老年人血脂异常的基本治疗措施。主要包括戒烟,限盐,限酒,减少饱和脂肪酸和胆固醇的摄入,增加蔬菜、水果、鱼类、豆类、粗粮、全谷类及富含植物甾醇、纤维食物的摄入。提倡老年人有计划、有规律适当减轻体质量,增加规律有氧运动等,但不提倡老年人过分严格控制饮食和过快减轻体质量。

4.2 药物治疗

他汀类药物是老年ASCVD患者一级预防和二级预防的首选药物。老年人临床试验和老年亚组的结果显示,他汀类药物明显降低ASCVD的患病率和病死率。2013年对8项随机对照临床试验中>65岁受试者24 674例(平均年龄73.1岁)ASCVD一级预

防的荟萃分析显示,他汀类治疗分别降低心肌梗死和脑卒中风险达29%和24%,并且未增加新发肿瘤风险。2008年对9项冠心病二级预防的随机对照临床试验中19569例 ≥ 65 岁老年患者(年龄65~82岁)的荟萃分析也同样显示,他汀类治疗使老年患者冠心病死亡风险下降30%(NNT=34),非致死性心肌梗死死亡风险下降26%(NNT=38),血运重建风险下降30%(NNT=34),并且安全性良好。

普伐他汀治疗有血管病危险的老年人研究(Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Diseases, PROSPER)是针对老年人ASCVD防治的里程碑式研究,通过对70~82岁人群的研究显示,普伐他汀40mg能使LDL-C水平下降34%,使复合一级终点事件的发生率降低15%。对PROSPER研究10年随访,老年患者长期普伐他汀治疗,冠心病死亡风险进一步降低。

依折麦布作为胆固醇吸收抑制剂是另一类降胆固醇药物,对于单独应用大剂量他汀类LDL-C仍然不能达标的患者,依折麦布能使LDL-C水平在他汀类基础上进一步下降15%~20%。近期公布的IMPROVE-IT研究,对18144例平均年龄64岁急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者采用辛伐他汀40mg/d或辛伐他汀与依折麦布(10mg/d)治疗,中位随访时间长达6年。7年主要终点事件在辛伐他汀与依折麦布联用者较单用辛伐他汀降低6.4%($P=0.016$)。IMPROVE-IT研究中LDL-C降幅与心血管终点获益的相关性与胆固醇治疗试验合作研究(Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, CTT)对26项他汀荟萃分析的LDL-C降低幅度与心血管事件之间的线性曲线相匹配,说明在他汀类基础上联合依折麦布可以带来ASCVD二级预防的更多心血管获益,其获益的程度来源于LDL-C的降低。因此,经常规剂量他汀类治疗后LDL-C水平仍不能达标老年患者,可联用依折麦布进一步降低LDL-C水平,或不能耐受他汀类治疗的老年患者,可应用依折麦布单药治疗。

5 老年人降脂药物的安全性

老年人对他汀类药物安全性和耐受性良好,仅有极少数老年患者出现肝酶、肌酶异常、肌病等不良反应。临床研究证实,随着他汀类药物剂量的增大,肝酶升高的发生率增加,因肌酶异常和肌痛中断治疗者增加。因此,应使用LDL-C达标的他汀类剂量,以避免盲目应用大剂量他汀类导致的不良反应。年龄是他汀类增加新发糖尿病风险的危险因素,

但他汀类治疗使心血管病高危患者明显获益。对老年患者应注意监测血糖和糖化血红蛋白,必要时服用降糖药。目前无确切证据说明他汀类对老年认知功能有不良影响,他汀类的心血管疾病获益远超过可能的认知功能障碍的副作用。如患者在他汀类治疗过程中出现记忆力减退等反应,注意排除其他原因。评估风险获益比后决定是否停用他汀类。

老年人的生理变化导致肝肾功能减退、常使用多种药物,应重视药物间的相互作用;女性、体型瘦小、合并慢性肾功能不全、围手术期老年患者发生肌病的危险增加,需要更为谨慎。对于不能耐受他汀类的老年患者,可考虑:(1)更换另一种药代动力学特征不同的他汀;(2)减少他汀类剂量;(3)隔日用药;(4)他汀类联用或单用依折麦布。

6 老年人使用降脂药物的建议

降脂药物治疗需要个体化,根据血脂水平和心血管病的危险分层确定初始剂量,然后根据治疗反应调整剂量。他汀类是老年人抗动脉粥样硬化的基础治疗。老年ASCVD患者使用他汀类应从中等剂量开始,以后根据疗效调整剂量,使LDL-C达到目标水平。对使用中等剂量他汀类不能达标的老年患者,可与依折麦布联用。对具有多种心血管疾病危险的老年人,可考虑使用小剂量他汀类进行一级预防。年龄不应成为高龄

老年人(≥ 80 岁)使用他汀类药物的障碍,但需要充分评估治疗获益/风险,积极、稳妥地选择降脂药。使用降脂药物LDL-C达标后,应坚持长期用药,如无特殊原因不应停药。

【参考文献】

- [1] Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study[J]. J Am Geriatr Soc, 2004, 52(10): 1639-1647.
- [2] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease (PROSPER): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 360(9346): 1623-1630.
- [3] Joint Committee for Developing Chinese Guidelines on Prevention and Treatment of Dyslipidemia in Adults. Chinese Guidelines on Prevention and Treatment of Dyslipidemia in Adults[J]. Chin J Cardiol, 2007, 35(5): 390-413. [中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-413.]

- [4] Group of Expert Consensus on the Usage of Statins in the Elderly with Dyslipidemias. Expert Consensus on the Usage of Statins in the Elderly with Dyslipidemias[J]. Chin J Intern Med, 2010, 49(6): 535-542. [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.]
- [5] Gränsbo K, Melander O, Wallentin L, *et al.* Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(13): 1362-1369.
- [6] Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, *et al.* Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(22): 2090-2099.
- [7] Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(1): 29-60.
- [8] Stone NJ, Robinson JG, 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]. Circulation, 2014, 129(25 Suppl 2): S1-S45.
- [9] Terry A, Matthew K, Harold E, *et al.* The National Lipid Association issues New Recommendations for Patient-Centered Management of Cholesterol[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(5): 473-488.
- [10] Group of Expert Advice on the Prevention and Treatment of Dyslipidemia in Chinese Cholesterol Education Program in 2014. Expert Advice on the Prevention and Treatment of Dyslipidemia in Chinese Cholesterol Education Program in 2014[J]. Chin J Cardiol, 2014, 42(8): 633-636. [2014年中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议专家组. 2014年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(8): 633-636.]
- [11] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, *et al.* Ezetimibe added to Statin therapy after acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2015, 372(25): 2387-2397.
- [12] Group of the Safety of Statins. Expert Consensus on the Safety of Statins[J]. Chin J Cardiol, 2014, 42(11): 890-894. [他汀类药物安全性评价工作组. 他汀类药物安全性评价专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(11): 890-894.]
- [13] Tonelli M, Wanner C. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med, 2014, 160(3): 182-189.
- [14] Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, *et al.* An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(3 Suppl): S5-S16.
- [15] Maki KC, Ridker PM, Brown WV, *et al.* An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(3 Suppl): S17-S29.

(编辑: 周宇红)