

· 标准与讨论 ·

血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识

血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组

动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 是导致老年人死亡和影响生活质量的主要疾病^[1]。随着年龄增长, ASCVD 的患病率和病死率增加。血脂异常是 ASCVD 及其心脑血管事件的独立危险因素。近年, 大量流行病学和临床研究证实, 他汀类药物是安全、有效的调脂药物。然而, 对老年人使用他汀类药物是否获益以及长期治疗安全性的担忧, 导致老年人他汀类药物使用严重不足^[2-3]。2010 年由我国部分老年心脑血管病专家共同起草的“血脂异常老年人使用他汀类药物的中国专家共识”^[4] (简称“老年他汀共识”), 对于促进我国老年人血脂异常的管理起到了积极作用。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, 对我国 2010 年的“老年他汀共识”进行修订。

一、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 岁及以上成年人流行病学调查显示, 血清 TC 水平为 (4.04 ± 1.08) mmol/L, 18~44、45~59 和 ≥ 60 岁成年人分别为 (3.86 ± 1.03) 、 (4.29 ± 1.11) 和 (4.33 ± 1.09) mmol/L^[5]。我国流行病学调查显示, TC、LDL-C 和 TG 水平随年龄增加逐渐升高 (图 1)^[6]; 与欧美国家相比, 我国老年人的 TC、LDL-C 和 TG 平均水平低于西方人群, 以轻、中度增高为主^[7]。

二、他汀类药物防治老年人心脑血管病的临床证据

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心脑血管病的患病率、病死率和心脑血管事件的发生率。目前, 缺乏专为 80 岁以上老年人设计的他汀类药物防治心脑血管病的临床试验证据。

1. 老年人使用他汀类药物的一级预防证据^[8-17]: 见表 1。

2. 老年人使用他汀类药物的二级预防

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2015. 05. 020

通信作者: 刘梅林, 北京大学第一医院老年内科, 100034, Email: meiliniu@yahoo.com; 胡大一, 北京大学人民医院心脏中心, 100044, Email: dayi.hu@medmail.com.cn

防证据: 4S 研究 (Scandinavian Simvastatin Survival Study) 老年亚组分析显示, 辛伐他汀 20~40 mg/d 降低高胆固醇血症老年冠心病患者的全因死亡率、冠心病病死率、主要冠状动脉 (冠脉) 事件及脑血管事件; 获益及不良反应与 60 岁以下人群相似^[18]。CARE 研究 (Cholesterol and Recurrent Events Trial) 65~75 岁老年亚组结果显示, 普伐他汀 (40 mg/d) 降低主要冠心病事件、冠心病死亡及卒中发生率^[19]。LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) 老年亚组分析显示, 普伐他汀 (40 mg/d) 降低老年患者全因死亡率、冠心病死亡率、心肌梗死及卒中发生率^[20]。HPS (Heart Protection Study) 20 536 例患者随访 5 年, 老年亚组 (包括 65~69 岁 4 891 例, ≥ 70 岁 5 806 例) 的分析显示, 冠心病、外周血管疾病或糖尿病老年患者随机服用辛伐他汀 40 mg/d 或安慰剂, 辛伐他汀降低全因死亡率、冠心病病死率及心血管事件, 使 75~80 岁患者全因死亡率降低 14.7%、心血管事件减少 25%, 获益与年轻亚组相似^[21]。IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering Trial) 入选了 8 888 例年龄 < 80 岁的心肌梗死患者, 平均年龄 62 岁, 其中 24% 为 70 岁以上的患者, 服用辛伐他汀 20~40 mg/d 或阿托伐他汀 80 mg/d, 平均随访 4.8 年, 两组主要冠脉事件的发生率未达到统计学差异, 大剂量阿托伐他汀组发生 ALT 明显升高并因不良反应中断治疗的患者

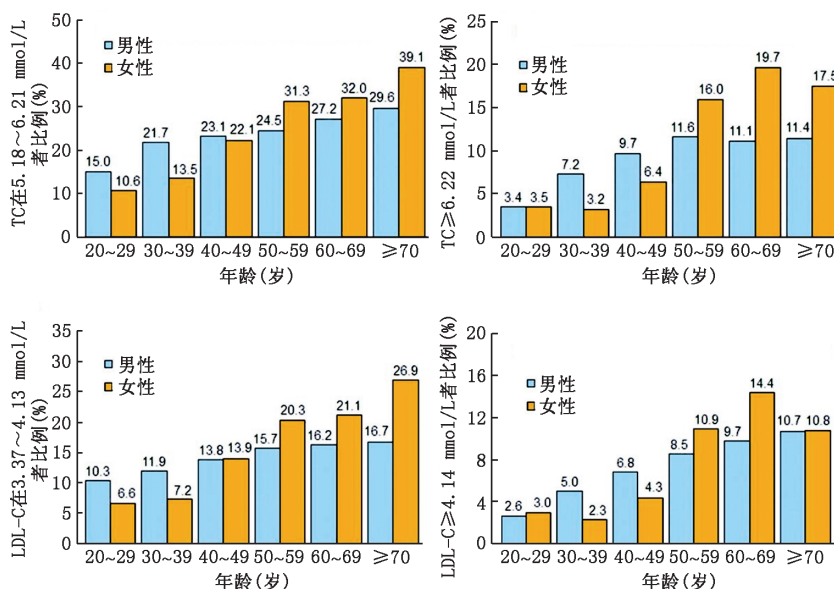


图 1 2007—2008 年不同年龄段中国成人中不同 TC 和 LDL-C 值人群所占比例^[6]

表 1 老年人使用他汀类药物的一级预防证据

研究/文献	研究类别	例数	老年亚组例数	老年亚组年龄(岁)	人群	他汀种类(剂量)	随访期(年)	结果
AFCAPS/ TexCAPS ^[8]	随机双盲安慰剂对照	6 605	1 416	≥65	LDL-C 和 TG 水平正常或轻度升高的无冠心病患者	洛伐他汀(20 ~ 40 mg/d)	平均 5.2	洛伐他汀组急性主要冠脉事件(致死性或非致死性心肌梗死, 不稳定性心绞痛或心源性猝死)比对照组降低 37% (95% CI: 21% ~ 50%; $P=0.001$)
ASCOT-LLA ^[9]	随机双盲安慰剂对照	10 305	6 570	>60	至少合并 3 个其他心血管危险因素并且 TC < 6.5 mmol/L 的高血压患者	阿托伐他汀(10 mg/d)	平均 3.3	阿托伐他汀组主要终点事件(致死性和非致死性卒中), 总心血管事件和总冠脉事件显著下降 36% (HR 0.64, 95% CI 0.50 ~ 0.83, $P=0.0005$)
CHS ^[10]	回顾性队列研究		1 914	>65	非心血管病患者	洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀或阿托伐他汀	平均 3.9	他汀类治疗使复合终点事件(心肌梗死、卒中和冠心病死亡)减少 56% (HR 0.53, 95% CI 0.36 ~ 0.76), 全因死亡率下降 44% (HR 0.56, 95% CI 0.36 ~ 0.88), 使 > 74 岁患者的复合心血管终点事件减少了 58% (HR 0.42, 95% CI 0.15 ~ 1.14)
他汀类使用与否对退伍军人死亡率的比较研究 ^[11]	汇总分析	近 150 万人		平均 67.3, 46.4% >70	退休军人	不限	1 ~ 5	他汀治疗死亡率明显下降 (OR 0.54, 95% CI 0.42 ~ 0.69, $P<0.0001$)
JUPITER ^[12-13]	随机安慰剂对照	17 802	5 695	≥70	LDL-C < 3.38 mmol/L (130 mg/dl) 且超敏 CRP ≥ 2.0 mg/L 的无心血管病患者	瑞舒伐他汀(20 mg/d)	5	瑞舒伐他汀组一级终点事件比安慰剂组降低 (1.22 每 100 人年比 1.99 每 100 人年; HR 0.61, 95% CI 0.46 ~ 0.82, $P<0.001$)
WOSCOPS 20 年随访 ^[14]	随机安慰剂对照	6 595		平均 75	没有心肌梗死病史的高胆固醇血症男性患者	普伐他汀(40 mg/d)	20	普伐他汀组患者的冠心病死亡率下降 27% ($P<0.001$), 全因死亡率下降 13% ($P<0.001$), 两组间非心血管事件和癌症发生率相似
JART ^[15-16]	随机双盲对照	348		平均 63.9, 48.7% ≥65	患高脂血症且最大 cIMT ≥ 1.1 mm	瑞舒伐他汀 普伐他汀	2	12 个月时瑞舒伐他汀组的 cIMT 比普伐他汀组减少 3.89% ($P=0.004$), 经过瑞舒伐他汀 2 年的治疗, 有效抑制动脉粥样硬化斑块进展
冯雪茹等 ^[17]	荟萃分析	1 392			颈动脉粥样硬化患者	瑞舒伐他汀	1	随访 6 ~ 8 个月和 12 个月时, 瑞舒伐他汀组与对照组汇总后的 cIMT 差值为 0.28 mm (95% CI 0.14 ~ 0.42, $P<0.01$)。瑞舒伐他汀组与其他他汀类药物组的 cIMT 均数差值为 0.06 mm (95% CI 0.04 ~ 0.08, $P<0.01$)

注: AFCAPS /TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm; CHS: Cardiovascular Health Study; JUPITER: Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study; JART: Justification for Atherosclerosis Regression Treatment; CRP: C 反应蛋白; cIMT: 颈动脉内中膜厚度

增多^[22]。TNT (Treat to New Target)研究的老年亚组分析显示, 80 mg/d 阿托伐他汀治疗使 LDL-C 降至 2.6 mmol/L (100 mg/dl) 以内, 较 10 mg/d 使老年患者主要心血管事件(包括

冠心病死亡、与操作无关的非致死性心肌梗死、心脏骤停后的复苏、致死及非致死性卒中)危险进一步降低, 但 80 mg/d 组相关的不良反应明显增加, 患者的停药率增加、ALT 升高

者明显增加^[23]。中国冠心病二级预防研究 (CCSPS) 入选 4 870 例有心肌梗死病史的患者,随机服用血脂康胶囊 1.2 g/d (含洛伐他汀 10 mg) 或安慰剂,平均随访 4 年。对其中 2 550 例 60 ~ 75 岁老年亚组的分析显示,血脂康组总死亡危险降低 35%,冠心病病死率降低 34%,不良反应的发生率与对照组差异无统计学意义^[24]。PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) 是专为老年人设计的前瞻性随机、双盲、对照试验,入选了 5 804 例 70 ~ 82 (平均 75) 岁有冠脉疾病或危险因素老年人,经过平均 3.2 年普伐他汀 40 mg/d 的治疗,主要终点 (冠心病死亡、非致死性心肌梗死或卒中) 发生率降低 15%,冠心病死亡和非致死性心肌梗死降低 19%;总死亡率未降低,癌症所致的死亡及新发癌症增加^[25]。8.6 年的 PROSPER 延长随访显示,致死性冠脉事件和冠心病再入院率降低,卒中及全因死亡率未降低,癌症风险未增加^[26]。SAGE (Study Assessing Goals in the Elderly) 也是专为老年人设计的前瞻性多中心、随机、双盲、对照临床试验,入选 893 例 65 ~ 85 岁的稳定性冠心病患者,给予阿托伐他汀 80 mg/d 或普伐他汀 40 mg/d,随访 12 个月的结果显示,阿托伐他汀组 TC、LDL-C 水平和总死亡率更低,但主要终点心血管事件两组差异无统计学意义 (8.1% 比 11.2%),肝功能异常发生率 (4.3%) 显著高于普伐他汀组 (0.2%)^[27]。GREACE (GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation) 研究入选 1 600 例冠心病患者,平均随访 3 年,老年他汀类治疗组 [年龄 (69 ± 4) 岁] 比对照组 [年龄 (70 ± 3) 岁] 心血管事件发生率降低 16.5% ($P < 0.000 1$),年轻人群他汀类治疗组 [年龄 (51 ± 3) 岁] 比对照组 [年龄 (52 ± 3) 岁] 仅降低 8.5% ($P = 0.016$),提示老年人群他汀类治疗的获益更大^[28]。MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) 研究,≥65 (74 ± 6) 岁的老年患者 1 672 例,使用阿托伐他汀 80 mg/d 或安慰剂对照,849 例老年急性冠脉综合征 (ACS) 患者在缺血发作后 24 ~ 96 h 开始使用阿托伐他汀 80 mg/d,阿托伐他汀组与安慰剂组比较,16 周时主要终点事件 (非致死性心肌梗死、再发缺血等事件) 下降趋势未达到统计学差异;更多患者中断治疗、出现严重不良事件及 ALT 升高^[29]。Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in patients with Acute Coronary Syndromes - Phase Z of the A to Z trial 老年亚组分析显示,4 497 例 ACS 患者使用辛伐他汀 40 ~ 80 mg/d 较 20 mg/d 未进一步降低主要血管事件,随用药剂量的增加,ALT 异常、横纹肌溶解的发生率明显增加^[30]。PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) 研究 ACS 患者随机服用普伐他汀 40 mg/d 或阿托伐他汀 80 mg/d,平均随访 24 个月。对 1 230 例 ≥65 岁老年亚组的分析未发现复合心血管终点事件的减少^[31],对 730 例 ≥70 岁老年亚组分析显示,634 例 LDL-C 水平降至 1.8 mmol/L (70 mg/dl) 以下时主要冠心病事件的风险降低^[32]。瑞典注册研究对 14 907 例 >80 岁急性心肌梗死住院患者随

访显示,他汀类治疗降低全因死亡率及心血管疾病死亡率,不增加癌症死亡率^[33]。Vytarin 有效性国际临床研究 (IMPROVE-IT 研究) 纳入了 39 个国家 18 144 例病情稳定的 ACS 患者,平均年龄 64 岁,随机分到辛伐他汀 40 mg/d 治疗组或辛伐他汀 40 mg/d 联合依折麦布 10 mg/d 治疗组,随访至少 2.5 年,基线平均 LDL-C 水平 2.47 mmol/L (95 mg/dl)。研究期间,部分患者因 LDL-C 水平高于 2.05 mmol/L (79 mg/dl) 将辛伐他汀加量至 80 mg。LDL-C 平均水平辛伐他汀组 1.82 mmol/L (69.9 mg/dl),辛伐他汀联合依折麦布组 1.38 mmol/L (53.2 mg/dl)。辛伐他汀联合依折麦布与辛伐他汀相比,主要终点降低 1.4% (17.5% 比 18.9%, $P = 0.016$),7 年间绝对风险降低 2% (32.7% 比 34.7%),主要降低心肌梗死及卒中的发生率,全因死亡和心血管死亡差异无统计学意义;两组间癌症、肌肉等不良事件发生率差异无统计学意义^[34]。Foody 等^[35] 观察了 8 432 例急性心肌梗死出院的老年患者 (年龄 ≥65 岁, ≥80 岁约占 40%) 应用他汀类药物情况,3 年随访发现带他汀类药物出院者比未带者总死亡率下降。Cooke 等^[36] 观察 4 232 例 66 ~ 101 (平均 77.5) 岁的老年人群,2.3 年随访发现出院用他汀类药物的冠心病患者比未用者死亡率明显下降。Eaton 等^[37] 观察了 2 626 例住疗养院的心血管疾病患者,年龄 >65 岁,其中 935 例 >85 岁,男性、女性、75 ~ 84 岁与 ≥85 岁组应用他汀类药物均显著获益。Aronow 和 Ahn^[38] 观察了 770 例年龄 >80 岁心肌梗死后且 LDL ≥3.25 mmol/L (125 mg/dl) 者,随访 3.0 年显示,应用他汀类药物者所有年龄组 (包括 91 ~ 100 岁) 新发冠脉事件均减少。Allen Maycock 等^[39] 观察了 655 例 ≥80 岁冠心病患者应用他汀类药物的情况,随访 3.3 年,他汀类药物治疗组总死亡率比对照组下降 20%。

三、老年人他汀类药物治疗的其他临床试验

1. 老年女性:MEGA (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese) 研究 ≥60 岁女性患者亚组分析表明,高 TC 血症、无冠心病或卒中病史患者,饮食干预联合普伐他汀 (10 ~ 20 mg/d) 治疗后,冠心病、卒中的发生危险明显降低,较 <60 岁的女性患者心血管事件减少更明显^[40]。

2. 老年糖尿病:HPS-DM (Heart Protection Study DM Subgroup) 研究显示,≥65 岁患者,辛伐他汀 40 mg/d 治疗组较对照组降低主要血管事件,获益不依赖于 LDL-C 基线水平及血糖控制水平^[41]。CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) 入选 2 型糖尿病合并至少一项危险因素 (高血压、视网膜病变、蛋白尿、吸烟) 者,65 ~ 75 岁老年亚组的分析显示,阿托伐他汀组降低主要心血管事件的危险,与年轻亚组安全性相似^[42]。CTT (Cholesterol Treatment Trialists) 协作组研究对使用他汀类药物治疗的糖尿病研究进行荟萃分析,18 686 例糖尿病患者平均年龄 63.1 岁,平均随访 4.3 年,提示他汀类药物降低心血管病病死率、心肌梗死、冠心病死亡、冠脉血运重建以及卒中的发生率^[43]。AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular

Hemodialysis; An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) 研究为多中心、随机、双盲、安慰剂对照大规模临床试验, 研究入选 2 776 例终末期肾病、接受常规血液透析或血液滤过治疗 ≥ 3 个月的糖尿病患者, 随机给予瑞舒伐他汀 (10 mg/d) 或安慰剂治疗, 平均随访 3.2 年。其中 731 例为糖尿病患者, 平均年龄 65 岁, 瑞舒伐他汀较安慰剂组减少心脏事件风险 32%; 主要终点 (心源性死亡、非致死性心肌梗死、致死性或非致死性卒中) 风险有降低趋势 (减少 16%), 但未达到统计学差异^[44]。Olafsdottir 等^[45] 观察了 5 152 例 66~96 (平均 77) 岁的老年人群, 其中 12.5% 患糖尿病, 经过 5.3 年的随访, 发现应用他汀类药物治疗的糖尿病患者比未用者总死亡率低 (18.8% 比 32.7%)。Culver 等^[46] 对 150 000 例 50~70 岁的非糖尿病女性患者平均 6~7 年的随访显示, 服用他汀类药物的女性糖尿病患病率增加。Sattar 等^[47] 的荟萃分析纳入 13 个大规模以安慰剂和标准治疗为对照的随机临床试验, 共 91 140 例非糖尿病受试者, 与对照组相比, 他汀类药物治疗组新发糖尿病风险增加。阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀均有增加新发糖尿病的风险, 回归分析显示高龄老年患者使用他汀类药物新发糖尿病的风险更大。Preiss 等^[48] 的荟萃分析纳入 5 项他汀类药物治疗的随机对照试验, 共 32 752 例基线无糖尿病受试者, 平均随访 4.9 年, 与标准剂量他汀类治疗组相比, 强化他汀类治疗组心血管事件风险降低、新发糖尿病风险增加。他汀类对心血管疾病的总体获益与糖尿病风险比是 9:1, 他汀类药物对心血管疾病的保护作用远大于新增糖尿病风险。

3. 老年心力衰竭 (心衰): CORONA (Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure) 是在慢性收缩性心衰老年患者中进行的一项大规模、多中心、随机、安慰剂对照的临床试验。该研究入选了 5 011 例 ≥ 60 岁 (平均 73 岁), 已接受优化药物治疗的 NYHA II~IV 级的患者, 随机分为瑞舒伐他汀组 (10 mg/d) 和安慰剂组, 平均随访 32.8 个月。瑞舒伐他汀治疗组心血管死亡、心肌梗死、卒中主要联合终点发生率与安慰剂组差异无统计学意义, 但老年患者对瑞舒伐他汀治疗的依从性、耐受性及安全性良好^[49]。Shah 等^[50] 观察了 3 779 例年龄 > 85 岁的射血分数保留的心衰患者, 随访 3.0 年显示, 出院后使用他汀类药物的心衰患者比未用者生存率更高。

4. 认知功能: 他汀类药物是否影响认知功能存在争议。一项社区研究选取 3 334 例 ≥ 65 岁无痴呆或明显脑血管疾病的老年人, 受试者分为 3 组, 长期服用、间断服用和不服用他汀类药物。每年对研究对象进行认知功能测试, 7 年的结果显示, 他汀类药物引起老年人群认知能力轻微下降^[51]。对 PROSPER 研究中普伐他汀与认知功能分析表明, 普伐他汀组与安慰剂组认知功能减退差异无统计学意义^[52]。2013 年阿尔茨海默病协会国际会议 (AAIC 2013) 公布的 40 000 余例患者的荟萃分析表明, 他汀类药物治疗对认知功能无不良影响。468 个 II 期或者 III 期的随机临床试验, 均未报告认

知方面的不良事件^[53]。Swiger 等^[54] 的荟萃分析表明, 他汀类药物短期使用不影响认知功能, 长期使用对预防动脉硬化导致的血管性痴呆有益。

5. 卒中预防: 对 HPS 老年亚组分析结果显示, 辛伐他汀 (40 mg/d) 降低首次卒中的发生率^[55]。SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) 研究为多中心、随机、双盲、安慰剂对照大规模临床试验, 入选 1~6 个月内患卒中或短暂性脑缺血发作 (TIA)、无冠心病的患者 4 731 例, 其中缺血性卒中占 67%、TIA 占 30%; 平均年龄 63 岁, 基线 TC 5.51 mmol/L (213 mg/dl), LDL-C 3.43 mmol/L (133 mg/dl), 分为阿托伐他汀 (80 mg/d) 治疗组或安慰剂对照组, 随访中位时间 4.9 年。结果显示, 与安慰剂相比, 阿托伐他汀降低缺血性卒中的相对风险 16% ($P = 0.03$)^[56]; 事后分析显示, 阿托伐他汀治疗增加出血性卒中的风险 ($HR 1.66$, 95% $CI 1.08 \sim 2.55$)。对出血亚组的分析显示, 脑出血风险与出血性卒中病史、男性、年龄增加、高血压密切相关^[57]。

6. 慢性肾脏病 (CKD): SHARP (Study of Heart and Renal Protection) 共纳入了 9 270 例无已知心肌梗死或冠心病重建病史的慢性肾病患者, 随机给予辛伐他汀 20 mg/d + 依折麦布 10 mg/d 或安慰剂治疗, 平均随访 4.9 年。辛伐他汀 + 依折麦布治疗降低主要冠脉硬化事件 17% ($RR 0.83$, 95% $CI 0.74 \sim 0.94$, $P = 0.0021$), 心肌梗死或冠心病死亡呈下降趋势 ($RR 0.92$, 95% $CI 0.76 \sim 1.11$, $P = 0.37$), 但差异未达统计学意义; 非出血性卒中、动脉血管重建发生率显著降低^[58]。事后分析显示, 他汀类药物不会导致慢性肾脏病患者肾功能恶化^[59]。Hou 等^[60] 的荟萃分析显示, 慢性肾脏病患者应用他汀类药物治疗主要心血管事件降低 23% (95% $CI 16\% \sim 30\%$, $P < 0.001$), 冠脉事件降低 18% (95% $CI 8\% \sim 27\%$), 心血管或全因死亡率下降 9% (95% $CI 1\% \sim 16\%$), 对卒中或肾衰竭事件发生率无明确影响。Wu 等^[61] 和 Savarese 等^[62] 荟萃分析显示, 阿托伐他汀和瑞舒伐他汀提高 CKD 患者的估算的肾小球滤过率 (eGFR)。Cochrane 荟萃分析^[63] 收集了 26 项 (25 017 例) 他汀类药物与安慰剂对照研究, 结果表明, 对于未接受肾脏替代治疗的 CKD 患者, 他汀类药物对肾功能无不良影响, 不同他汀类药物对 CKD 患者肾功能的影响差异无统计学意义。

7. 他汀类药物治疗的荟萃分析: 对 4S、CARE、LIPID、HPS、PLAC I (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries)、REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study)、FLARE (Fluvastatin Angioplasty Restenosis)、LIPS (Lescol Intervention Prevention Study)、PROSPER 研究的荟萃分析涉及 19 569 例 65~82 岁冠心病患者, 结果显示, 他汀类药物降低全因死亡率、冠心病病死率、非致命心肌梗死及卒中发生率^[64]。对 AFCAPS/TexCAPS、ALLHAT-LLT、ASCOT-LLA、CARDS、JUPITER、MEGA、PROSPER 及 Bruckert 等研究的荟萃分析, 纳入 24 674 例老年人, 结果显示他汀类治疗较安慰剂组心肌梗死风险下降 39.4%、卒中风险下降

23.8%, 全因死亡率及心血管死亡率无显著降低, 新发癌症的患病率差异无统计学意义^[65]。Yan 等^[66]对 5 个临床试验 11 132 例老年冠心病患者的荟萃分析显示, 强化与非强化他汀类治疗总死亡率差异无统计学意义, 但心血管疾病事件 (包括非致死性心肌梗死、卒中以及冠脉血运重建) 减少。

四、老年人血脂异常的治疗

1. 老年人血脂异常治疗的目标: 鉴于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。2007 年“中国成人血脂异常防治指南”推荐根据患者的血脂水平和合并的危险因素确定治疗策略及血脂的目标水平, 并结合个体特点合理选择调脂药物, 如无特殊原因或禁忌证, 鼓励对心血管病的极高危、高危患者应积极进行调脂治疗^[67]。本共识建议, 在使用他汀类药物治疗之前, 应认真评估老年人 ASCVD 危险因素, 应充分权衡他汀类药物治疗的获益/风险, 根据个体特点确定老年人他汀类药物治疗的目标、种类和剂量。推荐调脂治疗目标见表 2。

表 2 老年人血脂异常调脂治疗的目标值

[mmol/L(mg/dl)]^[68-69]

临床疾患和/或危险因素	LDL-C 目标值	非 HDL-C 目标值
动脉粥样硬化性心血管疾病	<1.8(70)	<2.6(100)
糖尿病 + 高血压或其他危险因素 ^a	<1.8(70)	<2.6(100)
糖尿病	<2.6(100)	<3.4(130)
慢性肾脏病(3 或 4 期)	<2.6(100)	<3.4(130)
高血压 + 1 项其他危险因素 ^a	<2.6(100)	<3.4(130)
高血压或 3 项其他危险因素 ^a	<3.4(130)	<4.1(160)

注: 非 HDL-C = TC-HDL-C; ^a 其他危险因素包括: 年龄 (男 ≥45 岁, 女 ≥55 岁)、吸烟、HDL-C <1.04 mmol/L (40 mg/dl), BMI ≥28 kg/m²、早发缺血性心血管病家族史

近期的新指南均强调他汀类药物是唯一大规模 RCT 证据支持改善 ASCVD 预后终点的药物。不同于我国 2007 年指南, 新指南采取了更为积极的降脂目标。2013 年国际动脉粥样硬化学会 (IAS) 发布的《全球血脂异常诊治建议》推荐对 80 岁以内人群进行长期风险管理, 建议一级预防 LDL-C 的理想目标为 <2.6 mmol/L, 二级预防的 LDL-C 目标为 <1.8 mmol/L。在一级预防中, 生活方式干预 (包括饮食、体力活动、肥胖等) 是基本治疗方案, 应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。尽管强调他汀类药物联合其他降脂治疗未获得降低心血管风险的 RCT 证据, 仍推荐当大剂量他汀类药物 LDL-C 未能达标时, 可考虑加用胆酸螯合剂或依折麦布; 当 LDL-C 达标、非 HDL-C 或 TG 升高时, 可加用贝特、烟酸类药物或 ω-3 多不饱和脂肪酸^[70]。2013 年美国心脏病学学会/美国心脏协会 (ACC/AHA) 降脂治疗指南推荐他汀类用于 ASCVD 的一级预防、心功能尚好和非透析患者的二级预防, 强调目前缺乏老年人群他汀类药物治疗的 RCT 数据, 没有证据支持年龄 >75 岁的 ASCVD 老年患者使用高强度他汀类药物治疗, 推荐年龄 >75 岁的 ASCVD 老年患者使用中等强度 (使 LDL-C 降低 30% ~ 40%) 他汀类药物治疗。鉴于目前没有针对年龄 >75 岁老年患者的 ASCVD 一级预防研究, 如已服用他汀类药物并耐受治疗者继续服用^[71]。2014 年美国国家脂质协会 (NLA) 发布的血脂异常管理建议推荐, 生活方式的干预对血脂异常患者预防 ASCVD 至关重要, 治疗强度应根据患者发生 ASCVD 事件的绝对危险进行调整^[69]。2014 年英国国家优化卫生与保健研究所 (NICE) 新版血脂管理指南推荐, 根据患者危险分层进行不同强度的他汀类药物治疗^[72]。

2. 生活方式治疗: 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、坚果、粗粮、全谷类及富含植物甾醇、纤维食物的摄入, 适当减轻体重, 增加规律有氧运动等。

3. 他汀类药物特点: 国内现有他汀类药物有洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀。洛伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀和匹伐他汀为亲脂性他汀类药物; 普伐他汀、瑞舒伐他汀为亲水性他汀类药物。血脂康胶囊的主要调脂成分为洛伐他汀及他汀类同系物, 1.2 g 的血脂康胶囊约含 10 mg 洛伐他汀。洛伐他汀与食物同服更容易吸收, 瑞舒伐他汀、辛伐他汀和匹伐他汀不受食物影响, 阿托伐他汀、氟伐他汀和普伐他汀与食物同服影响吸收。不同种类与剂量他汀类药物的降胆固醇幅度见表 3。

五、老年人血脂异常治疗的监测

首先进行生活方式治疗的患者, 应于 6 ~ 8 周复查血脂水平, 已达标或有明显改善者应继续坚持生活方式治疗, 3 ~ 6 个月复查; 如持续达标, 以后 6 ~ 12 个月复查。

表 3 不同种类不同剂量的他汀类药物降 LDL-C 幅度^[67]

阿托伐他汀	氟伐他汀	匹伐他汀	洛伐他汀 ^b	普伐他汀	瑞舒伐他汀	辛伐他汀	LDL-C 降幅 (%)
	40 mg	1 mg	20 mg	20 mg		10 mg	30
10 mg	80 mg	2 mg	40 或 80 mg	40 mg		20 mg	38
20 mg		4 mg	80 mg	80 mg	5 mg	40 mg	41
40 mg					10 mg	80 mg	47
80 mg ^a					20 mg ^a		55

注: 摘自美国食品药品监督管理局网站 (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581>), 基于单个他汀类药物、非老年人疗效数据, 他汀类药物非直接疗效比较数据; ^a 高强度: 他汀类每日剂量降低 LDL-C ≥50%, 中等强度: 他汀类每日剂量降低 LDL-C 30% ~ 50%, 低强度: 他汀类每日剂量降低 LDL-C <30%; ^b 血脂康 1.2 g/d 可使 LDL-C 降低 28.5%^[67]

使用他汀类调脂药物的老年患者应监测不良反应,关注有无肌痛、肌肉压痛、肌无力、乏力和消化道症状等。在服药前、服药后 4 周复查血脂、肝酶、肌酶及肾功能;3~6 个月未达标者,应调整他汀类药物剂量或种类,达标后每 6~12 个月复查。血 ALT、AST 超过正常上限 3 倍或肌酸激酶升高超过正常上限 5 倍应停用他汀类药物并复查,直至恢复正常。若肝酶、肌酶未恢复正常,应排除其他原因。对于上述发生肝酶、肌酶异常的患者,应再次评估他汀类药物的获益/风险,决定是否继续应用。若需继续使用他汀类药物,可更换种类或减少剂量后密切观察。

六、老年人使用他汀类药物的安全性^[73]

老年人对他汀类药物安全性和耐受性好,仅有极少数老年患者出现肝酶异常、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,肝酶升高的发生率明显增加,因不良反应和肌痛中断治疗者增加,肌酶异常和肌病的发生率增加。因此,应使用老年患者达标的他汀类药物剂量,避免盲目应用大剂量他汀类药物导致不良反应。

1. 他汀类药物与肝酶异常:ALT 异常是他汀类药物最常见的不良反应,ALT 升高大于 3 倍正常上限的发生率约 0.5%~2.0%^[74],多发生在开始用药后的 3 个月内,呈剂量依赖性。他汀类相关的严重肝损害较少见,美国食品药品监督管理局(FDA)进行的他汀类药物与临床严重肝细胞毒性的相关性危险评估数据显示,他汀类药物相关的严重肝损害报告率 $\leq 2/$ 百万病人年^[75]。老年人使用常规剂量的他汀类药物治疗时,较少发生 ALT 异常;在使用大剂量他汀类药物时,ALT 异常的发生率增高。

他汀类药物禁用于活动性肝病、失代偿性肝硬化及急性肝衰竭、不明原因肝酶持续升高和任何原因导致血清肝酶升高超过 3 倍正常上限的患者。对于高脂血症相关的非酒精性脂肪性肝病(NAFD)患者,经生活方式治疗不理想者,需使用他汀类药物。慢性肝脏疾病并非他汀类药物使用的禁忌证。他汀类药物与抗肝炎病毒药物合用时可能增加不良反应,应选择不经肝脏细胞色素 P₄₅₀ 酶(CYP)3A4 代谢的他汀类药物^[76]。

美国 FDA 推荐在服用他汀类药物前检测肝酶,用药后无需常规监测肝酶,由于我国约有 2 000 万人患慢性乙型肝炎,我国食品药品监督管理局未取消“服用他汀类药物的患者需常规定期监测肝酶”的建议,仍推荐进行肝酶监测。

2. 他汀类药物与肌损害:他汀类药物相关的肌损害可表现为:(1)肌痛或乏力,不伴肌酸激酶增高;(2)肌炎、肌痛或乏力等肌肉症状伴肌酸激酶增高;(3)横纹肌溶解,有肌痛或乏力等肌肉症状并伴有肌酸激酶显著增高(超过正常上限 10 倍)、血肌酐升高,常有尿色变深及肌红蛋白尿,可引起急性肾衰竭。他汀类药物治疗诱发横纹肌溶解的风险 0.04%~0.20%,相关肌肉症状的发生率总体为 1.5%~3.0%、老年人 0.8%~13.2%^[67,74]。老年、瘦弱女性、肝肾功能异常、多种疾病并存、多种药物合用、围手术期患者容易发生他汀类药物相关的肌病。部分患者服药后发生肌酶

升高,虽无肌肉症状,也不能排除他汀类药物的不良反应;同时还应除外其他原因所致的肌酶升高,如创伤、剧烈运动、甲状腺疾病、感染、原发性肌病等。由于老年人的肌无力、肌痛也可见于老年性骨关节病和肌肉疾病,需要根据肌酶和肌肉症状的变化特点进行鉴别诊断。

3. 他汀类药物与 CKD:美国 FDA 及新药申请局(NDA)的数据表明,他汀类药物无明显的肾毒性,不会导致 CKD,来自 SHARP 研究结果显示,他汀类药物不会导致 CKD 患者肾功能恶化^[58-59]。使用他汀类药物可以降低 CKD(1~5 期)非透析患者的心血管事件及死亡风险^[60],但是相对获益随着肾功能下降而降低;对于透析(5D 期)患者缺乏获益证据。由于肾功能不全患者容易发生他汀类药物相关的不良反应,因此对于肾功能受损($GFR < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)推荐使用目前临床试验已经证实安全有效的剂量(表 4),并监测肾功能、肝酶、肌酶的变化。由于老年人的肾功能随年龄增长而减退,老年人肌酐合成减少可能使部分肾功能不全的老年患者血肌酐水平正常,而误导临床医生认为患者肾功能正常。因此,老年人使用他汀类药物应同时认真评估肾功能(如血肌酐、eGFR),关注肾功能变化,及时调整药物剂量和种类。改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)对于 ≥ 50 岁慢性肾脏病 1~5 期的患者推荐如下:eGFR $\geq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (CKD 1~2 期)者推荐应用他汀类药物,eGFR $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (CKD 3a~5 期)且未进行透析或肾移植者,推荐他汀类或他汀类与依折麦布联用。对于接受他汀类治疗的 CKD 患者,建议依据肾功能不全的程度选择他汀类药物的种类及剂量(表 4)^[77]。

表 4 慢性肾脏病成人推荐应用的他汀类药物剂量(mg/d)^[77]

药物	慢性肾脏病 1~2 期	慢性肾脏病 3a~5 期,包括接受透析或肾移植患者
洛伐他汀	一般人群可接受的剂量	无相关研究
氟伐他汀	一般人群可接受的剂量	80 ^a
阿托伐他汀	一般人群可接受的剂量	20 ^b
瑞舒伐他汀	一般人群可接受的剂量	10 ^c
辛伐他汀/依折麦布	一般人群可接受的剂量	20/10 ^d
普伐他汀	一般人群可接受的剂量	40
辛伐他汀	一般人群可接受的剂量	40
匹伐他汀	一般人群可接受的剂量	2

注:亚洲国家慢性肾脏病人宜应用更低剂量的他汀类药物;环孢素抑制某些他汀类药物代谢从而导致血药浓度升高;^a 数据来源于 Assessment of Lescol in Renal Transplantation Trial;^b 数据来源于 Die Deutsche Diabetes Dialyse Study;^c 数据来源于 A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events;^d 数据来源于 the Study of Heart and Renal Protection Trial

4. 他汀类药物与新发糖尿病:他汀类药物增加新发糖尿病风险并可升高血糖,糖耐量异常者更容易发生他汀类相关的糖尿病。糖尿病风险与大剂量他汀类的使用及年龄相

关。他汀类治疗使心血管病高危患者明显获益,而新增糖尿病的风险远低于其心血管获益^[78]。对代谢综合征尤其是进行强化他汀类治疗者应密切随访,及时发现他汀类药物导致的糖尿病。如果在他汀类治疗过程中确诊糖尿病,强调减轻体重,必要时服用降糖药。

5. 他汀类药物与认知功能:美国 FDA 在他汀类药物的说明书中补充“可能出现可逆性认知功能障碍的不良反应,如记忆力减退”^[79]。但 NLA 认为应用他汀类药物的心血管疾病获益远超过认知功能障碍的不良反应^[80]。如患者在他汀类治疗过程中出现神经系统症状,应评估是否为他汀类药物的不良反应,必要时停药观察。

6. 他汀类药物相互作用:辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀经肝脏 CYP 3A4 代谢;氟伐他汀主要经 CYP 2C9 代谢;瑞舒伐他汀 90% 以原形排泄,约 10% 经 CYP 2C9 代谢。普伐他汀、匹伐他汀不通过 CYP 3A4 代谢。

经 CYP 3A4 代谢的他汀类药物,与 CYP 3A4 抑制剂联合应用时可增加不良反应发生的风险,甚至增加横纹肌溶解等严重不良反应的风险^[76]。与他汀类药物合用导致不良反应增加的 CYP 3A4 抑制剂有:大环内酯类抗生素(如红霉素类、克拉霉素)、吡咯类抗真菌药(如奈法唑酮、伊曲康唑)、利福平、贝特类(尤其是吉非贝齐)、环孢素、他莫昔芬、胺碘酮、华法林、硝苯地平、维拉帕米、地尔硫草、卡维地洛、西咪

替丁、质子泵抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂等。此外,大量饮用西柚汁、酗酒等也增加发生肌病的风险。环孢素、胆汁酸盐、硫酸盐、甲状腺素、甲氨蝶呤等影响有机阴离子转运多肽 2 (OATP2) 介导的匹伐他汀转运,应避免与匹伐他汀合用。

同时使用通过 CYP 3A4 代谢的药物,特别是使用大剂量他汀类药物时应格外关注药物相互作用导致的不良反应。他汀类药物与相互作用的药物联用时的剂量要求见表 5。老年人常合并多种疾病并联合多种药物治疗,需注意药物相互作用的影响,密切监测药物不良反应。

七、老年人使用他汀类药物的建议和注意事项

1. 鼓励所有血脂异常的老年患者调整饮食结构、采取健康的生活方式。如何减轻体重和运动需根据患者自身情况决定,不提倡老年人过分严格控制饮食和过快减轻体重。

2. 应根据老年人个体特点选择调脂药物,如无特殊原因或禁忌证,应鼓励具有多种 ASCVD 危险因素的老年人使用他汀类药物。对于不能耐受他汀类药物的老年患者,可考虑:(1)更换不同种类的他汀类药物;(2)减少他汀类药物剂量;(3)隔日小剂量服用他汀类药物。对于使用小剂量他汀类药物后 TC 或 LDL-C 水平迅速下降的老年人,应注意排除是否患有肿瘤等消耗性疾病。

3. 他汀类药物相关的肌肉、肝脏、肾脏及新发糖尿病等不良反应随他汀类药物剂量增大而增加。老年 ASCVD 患者

表 5 他汀类药物与其他药物联用的剂量限制^[76]

药物/食物	辛伐他汀	洛伐他汀	阿托伐他汀	瑞舒伐他汀	普伐他汀	氟伐他汀	匹伐他汀
酮康唑	避免	避免					
泊沙康唑	避免	避免					
蛋白酶抑制剂 Boceprevir	避免	避免	未提及				
蛋白酶抑制剂 Simeprevir	警惕	警惕	警惕	警惕	警惕		警惕
奈法唑酮	避免	避免					
环孢素	避免	避免	避免	5 mg/d	20 mg/d	20 mg/d	
吉非罗齐	避免	避免	避免	10 mg/d	避免	警惕	避免
达那唑	避免	避免					
替拉那韦 Tipranavir			避免				
蛋白酶抑制剂 telaprevir			避免				
HIV 蛋白酶抑制剂	避免	避免	20 mg	10 mg			
维拉帕米/地尔硫草	限 10 mg						
克拉霉素			限 20 mg	限 40 mg			
伊曲康唑			限 20 mg				
蛋白酶抑制剂 Fosamprenavir ± ritonavir			限 20 mg				
蛋白酶抑制剂 nelfinavir			限 40 mg				
氟康唑						20 mg/d	
胺碘酮	限 20 mg						
氨氯地平							
雷诺嗪							
西柚汁	避免大量 饮用	避免大量 饮用					
烟酸	上限 1 g/d	上限 1 g/d	上限 1 g/d	上限 1 g/d	上限 1 g/d		
红霉素							1 mg/d
利福平							2 mg/d

注:非老年人群数据;中国食品药品监督管理局未批准使用瑞舒伐他汀 40 mg/d

使用他汀类药物应从小或中等剂量开始,以后根据他汀类药物疗效调整剂量,以避免他汀类药物的不良反应。与 < 65 岁患者相比,相同剂量的他汀类药物可使老年患者的 LDL-C 多降低 3% ~ 4%^[81],多数老年患者使用中小剂量的他汀类药物血脂即可达标。对于 ACS 等极高危患者可使用中等剂量他汀类药物,尽快使血脂达标。对使用中等剂量他汀类药物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药物进行一级预防。

4. 随着年龄的增长,老年人生理性改变导致肌肉萎缩、肌力减弱,他汀类药物引起的肌肉不良反应可使相关症状加重,影响身体的功能状态和生活质量。部分患者在尚无肌酶升高或肌病发生时即可出现不利影响,如肌肉无力降低了患者的生活质量并增加跌倒所致创伤的可能。因此,使用他汀类药物前后应充分评估老年人调脂治疗的获益/风险,避免他汀类药物的不利影响。

5. 女性、体形瘦小、合并慢性肾功能不全、围手术期、存在低血容量的老年患者发生肌病的危险增加,应严格掌握适应证并监测不良反应。他汀类药物用于缺血性脑血管病预防时,血压控制不佳、有脑出血病史或脑出血风险高的老年人需权衡风险和获益后再决定是否使用。

6. 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。合并用药选择不当,可增加药物的不良反应或降低疗效。应尽量选择使用在肝内或体内不同代谢途径的药物。

7. 年龄不应成为高龄老年人(≥80 岁)使用他汀类药物的障碍,应根据心血管疾病的危险分层,结合生理年龄、肝肾功能、伴随疾病、合并用药、预期寿命等,充分权衡调脂治疗的利弊,积极、稳妥地选择调脂药物。

8. 使用他汀类药物使血脂达标后,应坚持长期用药,可根据血脂水平调整剂量甚至更换不同的他汀类药物,如无特殊原因不应停药。停用他汀类药物后血脂升高甚至反跳,使心血管事件及死亡率明显增加^[82]。

八、结语

他汀类药物治疗降低 ASCVD 的病死率,减少心血管事件。由于老年人心血管疾病患病率高,发生心血管事件的危险更大,他汀类治疗带来的绝对获益更大。目前,缺乏专为高龄老年人设计的前瞻、随机、对照、大规模临床试验,缺乏大剂量他汀类药物治疗使老年人获益的临床证据。

LDL-C 是老年人血脂异常管理的首要目标,非 HDL-C 是次要目标。合理的饮食结构、健康的生活方式是治疗老年人血脂异常的基本措施,他汀类药物是首选的调脂药物。建议根据患者心血管疾病的危险分层及个体特点,充分评估调脂治疗的利弊,合理地选择调脂药物,以达到改善生活质量、减少心血管事件和降低病死率的目的。

共识专家组名单(按姓氏汉语拼音排序) 成蒨(华中科技大学同济医学院附属协和医院老年科);陈彪(首都医科大学宣武医院神经内

科);陈亚红(北京市第二医院心脑血管科);程焱(天津医科大学总医院神经内科);程蕴琳(江苏省人民医院老年科);董碧蓉(四川大学华西医院老年科);董均树(吉林大学第一医院老年内科);方宁远(上海交通大学医学院附属仁济医院老年病科);冯明(首都医科大学宣武医院老年科);冯雪茹(北京大学第一医院老年科);高海青(山东大学齐鲁医院老年科);郭立新(北京医院内分泌科);郭晓蕙(北京大学第一医院内分泌科);郭艺芳(河北省人民医院老年病科);何青(北京医院心内科);胡大一(北京大学人民医院心脏中心);华琦(首都医科大学宣武医院心血管内科);黄若文(西安交通大学医学院第一附属医院老年科);吉训明(首都医科大学宣武医院神经外科);焦红梅(北京大学第一医院老年科);柯元南(中日友好医院心内科);雷梦觉(江西省人民医院老年科);李建军(中国医学科学院北京协和医学院阜外医院心血管内科);李华(郑州大学第一附属医院老年病科);李敏(首都医科大学附属北京友谊医院综合科);李小鹰(解放军总医院老年心血管科);李虹伟(首都医科大学附属北京友谊医院心内科);李瑞杰(北京市朝阳区第二医院内科);廖玉华(华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科);林展翼(广东省人民医院老年科);凌锋(首都医科大学宣武医院神经外科);刘朝中(空军总医院心内科);刘宏斌(解放军总医院心血管内科);刘坚(广州军区广州总医院老年科);刘梅林(北京大学第一医院老年科);刘梅颜(首都医科大学附属北京安贞医院心内科);刘森冰(首都医科大学附属北京朝阳医院老年科);陆冬晓(广州医科大学附属第一医院心血管内科);鲁翔(南京医科大学第二附属医院心血管内科);吕继成(北京大学第一医院肾内科);米树华(首都医科大学附属北京安贞医院特需科);苗懿德(北京大学人民医院老年科);齐国先(中国医科大学附属第一医院心血管内科);祁哲(中国医学科学院北京协和医学院阜外医院心血管内科);秦明照(首都医科大学附属北京同仁医院老年科);陶军(中山大学附属第一医院心内科);唐海沁(安徽医科大学第一附属医院老年科);拓西平(上海长海医院老年病科);万征(天津医科大学总医院心内科);汪芳(北京医院心内科);王丽霞(河南省人民医院老年内科);王朝晖(华中科技大学同济医学院附属协和医院老年科);王贵强(北京大学第一医院感染科);王建昌(空军总医院老年科);王林(天津医科大学第二医院);王晓明(第四军医大学西京医院老年科);魏旋(空军总医院老年科);武剑(首都医科大学宣武医院神经内科);吴方(上海交通大学医学院附属瑞金医院老年病科);肖谦(重庆医科大学附属第一医院老年科);严晓伟(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科);杨志健(江苏省人民医院心血管内科);叶平(解放军总医院老年心血管科);袁洪(中南大学湘雅三医院心血管内科);张一娜(哈尔滨医科大学附属第二医院老年科);张存泰(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年科);张福春(北京大学第三医院心血管内科);张蕴(天津医科大学总医院老年科);张抒扬(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科);赵明辉(北京大学第一医院肾脏内科);赵水平(中南大学湘雅二医院心内科);赵迎新(首都医科大学附属北京安贞医院 12 病房);周晓芳(四川省人民医院老年科);周颖玲(广东省人民医院心血管内科)

共识撰写组专家名单 胡大一 郭晓蕙 廖玉华 刘梅林 李建军 叶平 赵水平 赵明辉

学术秘书:陈亚红

参 考 文 献

[1] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in

- China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2013, 381(9882):1987-2015.
- [2] Pilote L, Beck CA, Karp I, et al. Secondary prevention after acute myocardial infarction in four Canadian provinces, 1997-2000 [J]. *Can J Cardiol*, 2004, 20(1):61-67.
- [3] Al-Omran M, Mamdani MM, Lindsay TF, et al. Suboptimal use of statin therapy in elderly patients with atherosclerosis: a population-based study[J]. *J Vasc Surg*, 2008, 48(3):607-612.
- [4] 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] 李剑虹, 米生权, 李镒冲, 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.
- [6] Yang W, Xiao J, Yang Z, et al. Serum lipids and lipoproteins in Chinese men and women[J]. *Circulation*, 2012, 125(18):2212-2221.
- [7] He J, Gu D, Reynolds K, et al. Serum total and lipoprotein cholesterol levels and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia in China[J]. *Circulation*, 2004, 110(4):405-411.
- [8] Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study [J]. *JAMA*, 1998, 279(20):1615-1622.
- [9] Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2003, 361(9346):1149-1158.
- [10] Lemaitre RN, Psaty BM, Heckbert SR, et al. Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults: evidence from the Cardiovascular Health Study[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(12):1395-1400.
- [11] Mehta JL, Bursac Z, Hauer-Jensen M, et al. Comparison of mortality rates in statin users versus nonstatin users in a United States veteran population[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(7):923-928.
- [12] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21):2195-2207.
- [13] Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(8):488-496.
- [14] Packard CJ, Ford I, Murray H, et al. Lifetime clinical and economic benefits of statin-based LDL lowering in the 20-year follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study[G]. American Heart Association 2014 Scientific Sessions. Chicago, USA, 2014.
- [15] Nohara R, Daida H, Hata M, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in Japanese patients: Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) study[J]. *Circ J*, 2012, 76(1):221-229.
- [16] Nohara R, Daida H, Hata M, et al. Effect of long-term intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness-justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) extension study[J]. *Circ J*, 2013, 77(6):1526-1533.
- [17] 冯雪茹, 张婧薇, 刘梅林, 等. 瑞舒伐他汀对中国颈动脉粥样硬化患者内中膜厚度和安全性的荟萃分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(3):247-253.
- [18] Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [J]. *Circulation*, 1997, 96(12):4211-4218.
- [19] Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129(9):681-689.
- [20] Hunt D, Young P, Simes J, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial [J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(10):931-940.
- [21] Heart Protection Study Collaborative Group. The effects of cholesterol lowering with simvastatin on cause-specific mortality and on cancer incidence in 20,536 high-risk people: a randomized placebo-controlled trial[J]. *BMC Med*, 2005, 3:6.
- [22] Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2005, 294(19):2437-2445.
- [23] Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, et al. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(1):1-9.
- [24] Ye P, Lu ZL, Du BM, et al. Effect of xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly patients with a history of myocardial infarction: a subgroup analysis of elderly subjects from the China Coronary Secondary Prevention Study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(7):1015-1022.
- [25] 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.
- [26] Lloyd SM, Stott DJ, de Craen AJ, et al. Long-term effects of statin treatment in elderly people: extended follow-up of the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e72642.
- [27] Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE) [J]. *Circulation*, 2007, 115(6):700-707.
- [28] Athyros VG, Katsiki N, Tziomalos K, et al. Statins and cardiovascular outcomes in elderly and younger patients with coronary artery disease: a post hoc analysis of the GREACE study [J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9(3):418-426.
- [29] Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or = 65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering [MIRACL] study) [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(5):632-635.
- [30] de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial [J]. *JAMA*, 2004, 292(11):1307-1316.
- [31] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15):1495-1504.
- [32] Ray KK, Bach RG, Cannon CP, et al. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS[J].

- Eur Heart J, 2006, 27(19): 2310-2316.
- [33] 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.
- [34] Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population [J]. Am Heart J, 2014, 168(2):205-212.
- [35] Foody JM, Rathore SS, Galusha D, et al. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors in older persons with acute myocardial infarction: evidence for an age-statin interaction [J]. J Am Geriatr Soc, 2006, 54(3):421-430.
- [36] Cooke CA, Kirkland SA, Sketris IS, et al. The impact of statins on health services utilization and mortality in older adults discharged from hospital with ischemic heart disease: a cohort study [J]. BMC Health Serv Res, 2009, 9:198.
- [37] Eaton CB, Lapane KL, Murphy JB, et al. Effect of statin (HMG-Co-A-Reductase Inhibitor) use on 1-year mortality and hospitalization rates in older patients with cardiovascular disease living in nursing homes [J]. J Am Geriatr Soc, 2002, 50(8):1389-1395.
- [38] Aronow WS, Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol $\geq$ 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug [J]. Am J Cardiol, 2002, 89(1):67-69.
- [39] Allen Maycock CA, Muhlestein JB, Horne BD, et al. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(10):1777-1785.
- [40] Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, et al. Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women: analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA study) [J]. Circulation, 2008, 117(4):494-502.
- [41] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2003, 361(9374):2005-2016.
- [42] Neil HA, DeMicco DA, Luo D, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) [J]. Diabetes Care, 2006, 29(11):2378-2384.
- [43] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis [J]. Lancet, 2008, 371(9607):117-125.
- [44] Holdaas H, Holme I, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(7):1335-1341.
- [45] Olafsdottir E, Aspelund T, Sigurdsson G, et al. Effects of statin medication on mortality risk associated with type 2 diabetes in older persons: the population-based AGES-Reykjavik Study [J]. BMJ Open, 2011, 1(1):e000132.
- [46] Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative [J]. Arch Intern Med, 2012, 172(2):144-152.
- [47] Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials [J]. Lancet, 2010, 375(9716):735-742.
- [48] Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis [J]. JAMA, 2011, 305(24):2556-2564.
- [49] Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure [J]. N Engl J Med, 2007, 357(22):2248-2261.
- [50] Shah R, Wang Y, Foody JM. Effect of statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and beta blockers on survival in patients $\geq$ 65 years of age with heart failure and preserved left ventricular systolic function [J]. Am J Cardiol, 2008, 101(2):217-222.
- [51] Bernick C, Katz R, Smith NL, et al. Statins and cognitive function in the elderly: the Cardiovascular Health Study [J]. Neurology, 2005, 65(9):1388-1394.
- [52] Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study [J]. J Neurol, 2010, 257(1):85-90.
- [53] Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Gen Intern Med, 2015, 30(3):348-358.
- [54] Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects [J]. Mayo Clin Proc, 2013, 88(11):1213-1221.
- [55] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions [J]. Lancet, 2004, 363(9411):757-767.
- [56] Amarenco P, Boquisslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. N Engl J Med, 2006, 355(6):549-559.
- [57] Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study [J]. Neurology, 2008, 70(24 Pt 2):2364-2370.
- [58] Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2011, 377(9784):2181-2192.
- [59] Herrington W, Emberson J, Staplin N, et al. The effect of lowering LDL cholesterol on vascular access patency: post hoc analysis of the Study of Heart and Renal Protection [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(5):914-919.
- [60] Hou W, Lv J, Perkovic V, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Heart J, 2013, 34(24):1807-1817.
- [61] Wu Y, Wang Y, An C, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis [J]. Circ J, 2012, 76(5):1259-1266.
- [62] Savarese G, Musella F, Volpe M, et al. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: a meta-analysis [J]. Int J Cardiol, 2013, 167(6):2482-2489.
- [63] Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, 15(2):CD007784.
- [64] Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(1):37-45.
- [65] 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.
- [66] Yan YL, Qiu B, Hu LJ, et al. Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Clin

- Pharmacol, 2013,69(12):2001-2009.
- [67] 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):390-419.
- [68] 2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议专家组, 中华心血管病杂志编辑委员会, 血脂与动脉粥样硬化循证工作组, 等. 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.
- [69] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary [J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(5):473-488.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] Rabar S, Harker M, O'Flynn N, et al. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance[J]. BMJ, 2014, 349:g4356.
- [73] 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.
- [74] Tomaszewski M, Stepień KM, Tomaszewska J, et al. Statin-induced myopathies [J]. Pharmacol Rep, 2011, 63(4): 859-866.
- [75] Bays H, Cohen DE, Chalasani N, et al. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(3 Suppl):S47-S57.
- [76] Kellick KA, Bottorff M, Toth PP. A clinician's guide to statin drug-drug interactions [J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(3 Suppl): S30-S46.
- [77] 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.
- [78] 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.
- [79] FDA Drug Safety Communication: Important Safety Label Changes to Cholesterol-Lowering Statin Drugs [EB/OL]. (2013-08-25) [2015-03-06]. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>
- [80] 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.
- [81] Feldman T, Davidson M, Shah A, et al. Comparison of the lipid-modifying efficacy and safety profiles of ezetimibe coadministered with simvastatin in older versus younger patients with primary hypercholesterolemia: a post Hoc analysis of subpopulations from three pooled clinical trials[J]. Clin Ther, 2006, 28(6): 849-859.
- [82] Shalev V, Chodick G, Silber H, et al. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study [J]. Arch Intern Med, 2009, 169(3):260-268.

(收稿日期:2015-03-11)

(本文编辑:侯鉴君)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2015 年本刊可直接用缩写的常用词汇

AIDS: 获得性免疫缺陷综合征

ALP: 碱性磷酸酶

ALT: 丙氨酸转氨酶

APTT: 活化部分凝血活酶时间

AST: 天冬氨酸转氨酶

AUC: 曲线下面积

BMI: 体重指数

CV: 变异系数

DBil: 直接胆红素

ELISA: 酶联免疫吸附测定

ESR: 红细胞沉降率

FBS: 胎牛血清

GFR: 肾小球滤过率

Hb: 血红蛋白

HBeAg: 乙型肝炎病毒 e 抗原

HBsAg: 乙型肝炎病毒表面抗原

HBV: 乙型肝炎病毒

HCV: 丙型肝炎病毒

HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇

HIV: 人类免疫缺陷病毒

HLA: 人类白细胞抗原

ICU: 重症监护病房

IFN: 干扰素

IL: 白细胞介素

LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

MIC: 最小抑菌浓度

MRI: 磁共振成像

NF-κB: 核因子-κB

NK 细胞: 自然杀伤细胞

PaCO₂: 动脉血二氧化碳分压PaO₂: 动脉血氧分压

PBS: 磷酸盐缓冲液

PET: 正电子发射断层扫描

PLT: 血小板计数

PPD: 精制结核菌素试验

RBC: 红细胞计数

RCT: 随机对照试验

ROC 曲线: 接受者操作特征曲线

RT-PCR: 逆转录-聚合酶链反应

SARS: 严重急性呼吸综合征

T₃: 三碘甲状腺原氨酸T₄: 甲状腺素

TBil: 总胆红素

TC: 总胆固醇

TG: 甘油三酯

Th: 辅助性 T 淋巴细胞

TNF: 肿瘤坏死因子

WBC: 白细胞计数

WHO: 世界卫生组织

抗-HBc: 乙型肝炎病毒核心抗体

抗-HBe: 乙型肝炎病毒 e 抗体

抗-HBs: 乙型肝炎病毒表面抗体

抗-HCV: 丙型肝炎病毒抗体

抗-HIV: 人类免疫缺陷病毒抗体