



中山大学
THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL, SUN YAT-SEN UNIVERSITY
附属第一医院

胆固醇管理： 非他汀类药物进展

中山大学附属第一医院
杜志民



提纲

1. 非他汀药物专家共识决策路径
 - 2016年ECDP
 - 2017年ECDP更新
2. 新发表的非他汀药物研究
 - REVEAL 研究
 - CANTOS 研究
3. 目前他汀与非他汀联合的硬终点研究
 - IMPROVE-IT 研究
 - FOURIER 研究



中山大学
THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL, SUN YAT-SEN UNIVERSITY
附属第一医院

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2016 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 68, NO. 1, 2016
ISSN 0735-1097/\$36.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.519>

EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk



A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents

Endorsed by the National Lipid Association

2016年4月1日美国心脏病学会 (ACC)
专家共识决策路径 (ECDP) :
非他汀治疗降低LDL-C和在ASCVD风险管理中的作用

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2017 PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE
AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION

VOL. 70, NO. 14, 2017
ISSN 0735-1097/\$36.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.745>

EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk



A Report of the American College of Cardiology Task Force
on Expert Consensus Decision Pathways

Endorsed by the National Lipid Association

2017年8月30日美国心脏病学会 (ACC)
更新专家共识决策路径 (ECDP) :
非他汀治疗降低LDL-C和在ASCVD风险管理中的作用

常用非他汀降脂治疗方法

- Ezetimibe 依泽麦布
- PCSK9 拮抗剂
- bile acid sequestrants 胆酸结合剂
- Phytosterols 植物类固醇
- Soluble/viscous fiber 纤维芳酸
- Mipomersen 米泼美生（硫代寡核苷酸）
- Lomitapide 洛美他派（MTP 蛋白抑制剂）
- LDL apheresis 机采



中山大學

THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL, SUN YAT-SEN UNIVERSITY

附属第一医院

EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY

一级预防人群

- 年龄 ≥ 21 岁，原发性 LDL-C 升高（基线水平 ≥ 190 mg/d）
- 年龄 40 ~ 75 岁，无 ASCVD，但有糖尿病，LDL-C 基线水平为 70 ~ 189 mg/dL
- 年龄 40 ~ 75 岁，无 ASCVD 及糖尿病，LDL-C 基线水平为 70 ~ 189 mg/dL，10 年 ASCVD 风险 $\geq 7.5\%$

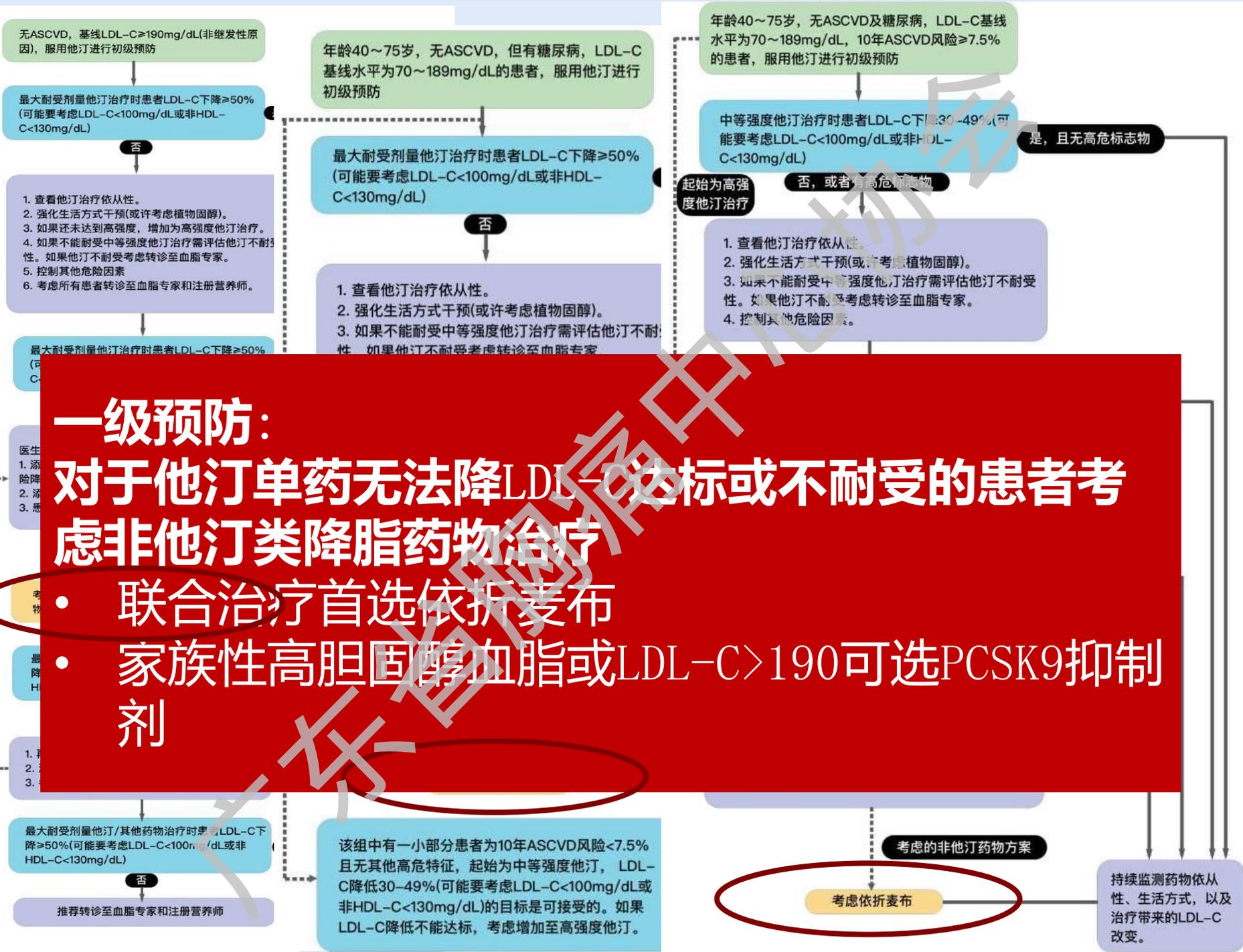
Writing Committee

Donald M. Lloyd-Jones, MD, FACC, *Chair*
Pamela B. Morris, MD, FACC, *Vice Chair*

Christie M. Ballantyne, MD, FACC
Kim K. Birtcher, PhD, AACC
David D. Daly, Jr, MD
Sondra M. DePalma, MHS, PA-C, CLS, AACC

Margo B. Minissian, PhD, ACNP, AACC
Carl E. Orringer, MD, FACC, FNLA*
Sidney C. Smith, Jr, MD, FACC

*National Lipid Association Representative.



一级预防：

对于他汀单药无法降LDL-C达标或不耐受的患者考虑非他汀类降脂药物治疗

- 联合治疗首选依折麦布
- 家族性高胆固醇血症或LDL-C > 190可选PCSK9抑制剂

最大耐受剂量他汀/其他药物治疗时患者LDL-C下降≥50% (可能要考虑LDL-C<100mg/dL或非HDL-C<130mg/dL)

否

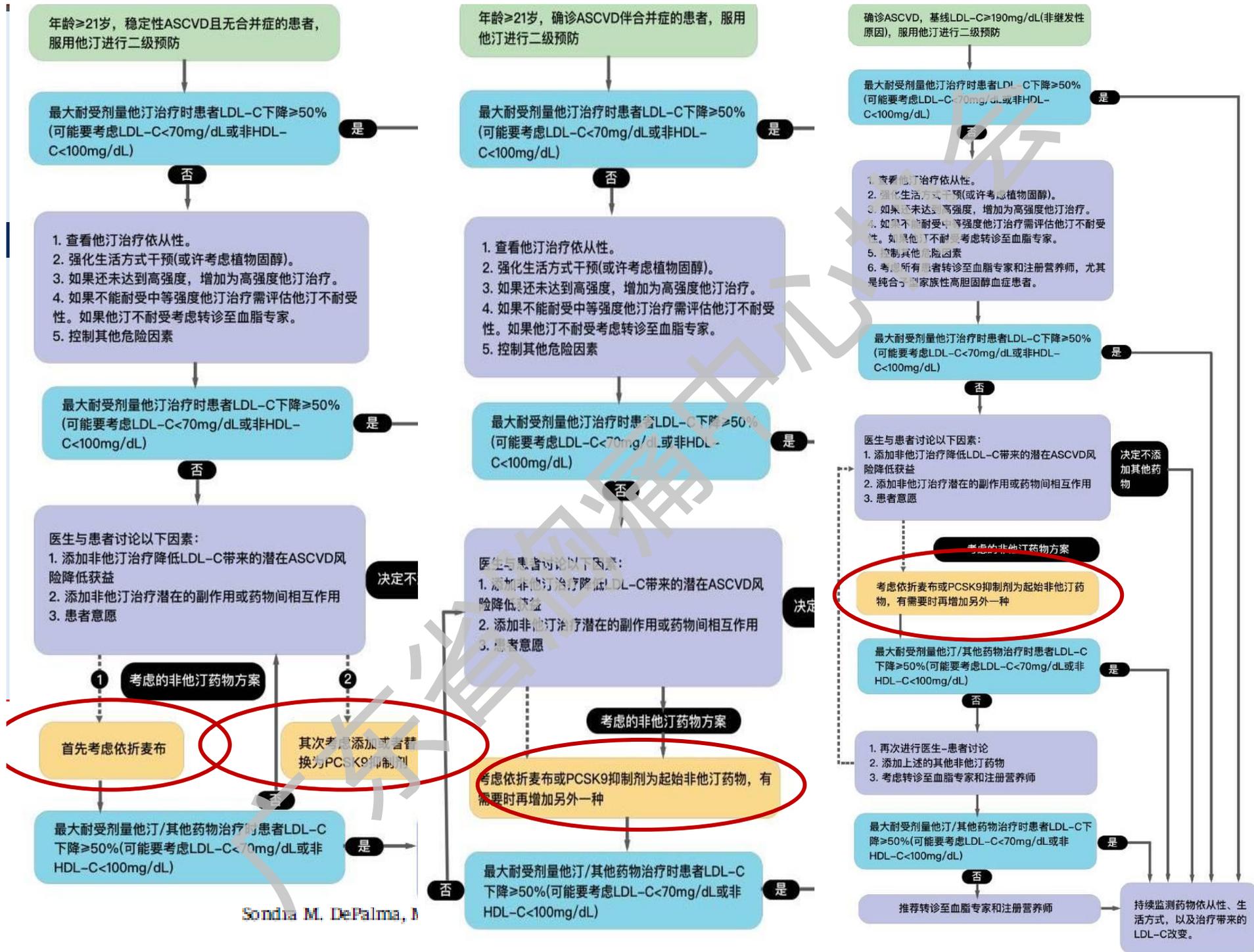
推荐转诊至血脂专家和注册营养师

该组中有一小部分患者为10年ASCVD风险<7.5%且无其他高危特征，起始为中等强度他汀，LDL-C降低30-49% (可能要考虑LDL-C<100mg/dL或非HDL-C<130mg/dL)的目标是可接受的。如果LDL-C降低不能达标，考虑增加至高强度他汀。

考虑的非他汀类药物方案

考虑依折麦布

持续监测药物依从性、生活方式，以及治疗带来的LDL-C改变。



Sondia M. DePalma, M

ASCVD的一级预防

无ASCVD，
基线LDL>190mg/dL

40-75岁，无ASCVD，
基线LDL70-189mg/dL，
但有糖尿病

40-75岁，无ASCVD，
基线LDL70-189mg/dL，
但10年风险>7.5%，

- 1.查看他汀治疗依从性
- 2.强化生活方式干预（或许考虑植物固醇）
- 3.如果还未达到高强度他汀，增加为高强度他汀治疗。
- 4.如果不能耐受中等强度他汀治疗需评估他汀不耐受性。
如果他汀不耐受考虑转诊至血脂专家
- 5.控制其他危险因素。

仍不能

最大耐受剂量他汀治疗时患者LDL-C下降 $\geq 50\%$
(可能要考虑LDL-C<70mg/dl或HDL-C<100mg/dl)

考虑依折麦布或PCSK9抑制剂为起始
非他汀药物，有需要是再增加另外一种

考虑依折麦布

ASCVD的二级预防

年龄 ≥ 21 岁，稳定性ASCVD且无合并症的患者，服用他汀进行二级预防

年龄 ≥ 21 岁，稳定性ASCVD伴合并症的患者，服用他汀进行二级预防

ASCVD伴LDL-C ≥ 190 mg/dl，服用他汀进行二级预防

1. 查看他汀治疗依从性
2. 强化生活方式干预（或许考虑植物固醇）
3. 如果还未达到高强度他汀，增加为高强度他汀治疗。
4. 如果不能耐受中等强度他汀治疗需评估他汀不耐受性。如果他汀不耐受考虑转诊至血脂专家
5. 控制其他危险因素。

仍不能

最大耐受剂量他汀治疗时患者LDL-C下降 $\geq 50\%$
(可能要考虑LDL-C < 70 mg/dl或HDL-C < 100 mg/dl)

首先考虑
依折麦布

其次考虑添加或者替
换为PCSK9抑制剂

考虑依折麦布或PCSK9抑制剂为起始
非他汀药物，有需要是再增加另外一种

提纲

- 1. 非他汀药物专家共识决策路径**
 - 2016年ECDP
 - 2017年ECDP更新
- 2. 新发表的非他汀药物研究**
 - REVEAL 研究
 - CANTOS 研究
- 3. 目前他汀与非他汀联合的硬终点研究**
 - IMPROVE-IT 研究
 - FOURIER 研究



中山大学
THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL, SUN YAT-SEN UNIVERSITY
附属第一医院

CETP抑制剂anacetrapib 降低不良心血管事件发生率

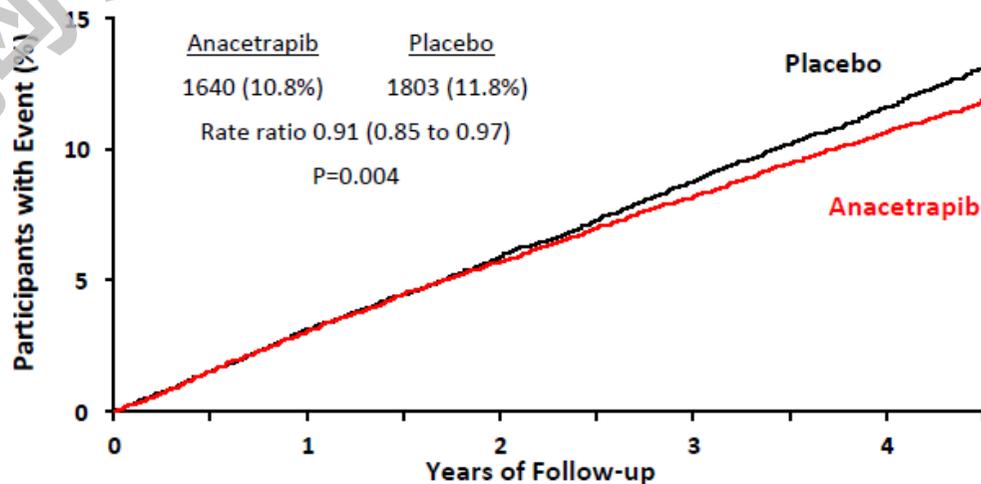
1. 30449例年龄 ≥ 50 岁且确诊ASCVD的患者, 接受强化他汀治疗并将LDL-C控制在 2.0 mmol/L 以下
2. 平均随访3.7年比较接受anacetrapib 100 mg , QD或等量安慰剂治疗
3. 主要终点首次发生主要冠脉事件 (冠心病死亡、心肌梗死或冠脉血运重建)

血脂变化情况

Measurement	Absolute difference		Proportional difference
	mg/dL	SI units	
HDL cholesterol	+43	+1.1 mmol/L	104%
Apolipoprotein A1	+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%

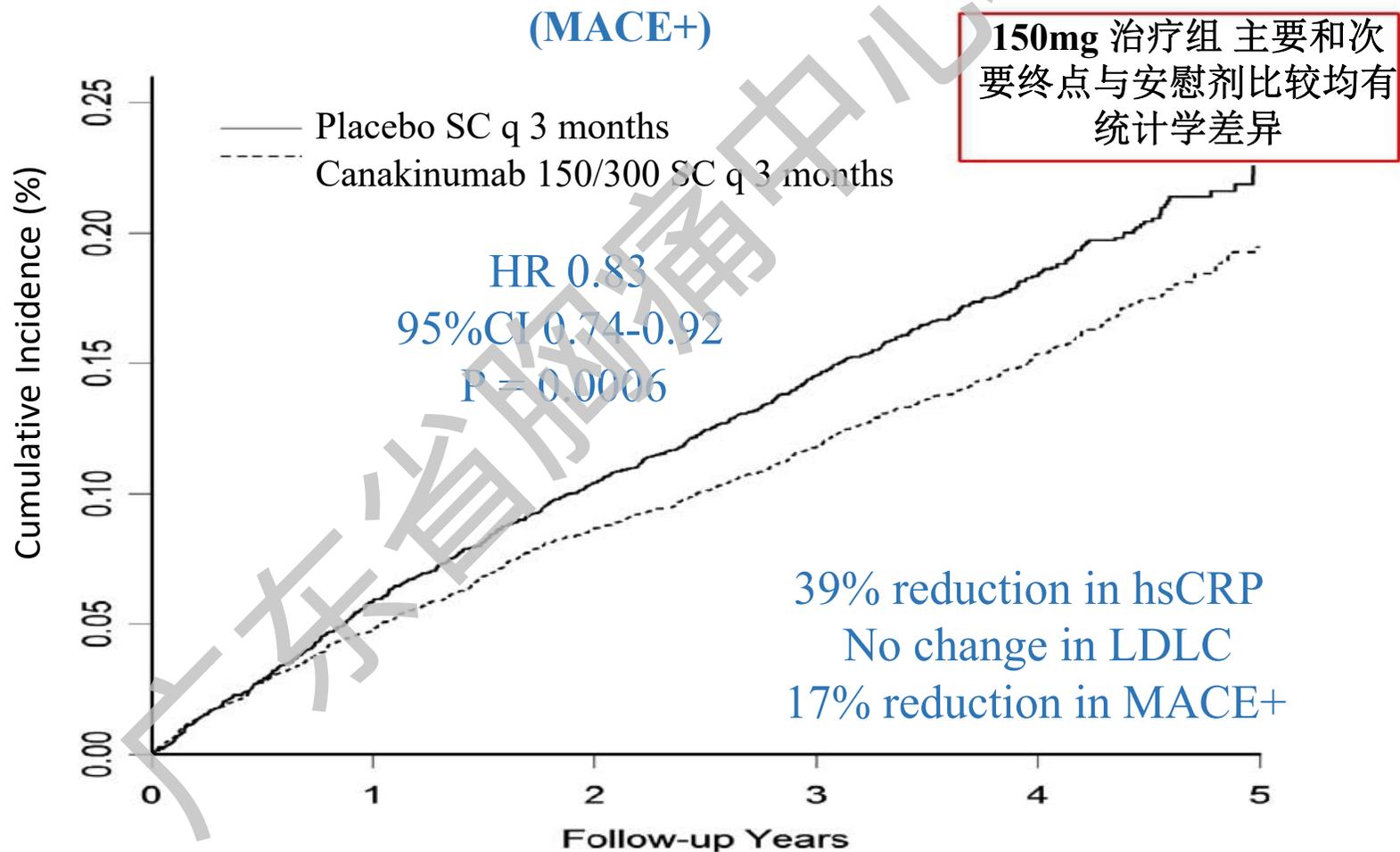
* measured in a random subset of 2000 participants

主要终点



CANTOS研究：IL-1 β 单克隆抗体可以减少心血管事件发生率

- 10061例既往有MI且hs-CRP \geq 2 mg/L的CAD患者。
- 随机接受50 mg、150 mg、300 mg三种剂量的 canakinumab或安慰剂治疗。平均随访3.7年
- 主要终点是非致死性心肌梗死、非致死性卒中或心血管死亡（MACE）。



提纲

1. 非他汀药物专家共识决策路径
 - 2016年ECDP
 - 2017年ECDP更新
2. 新发表的非他汀药物研究
 - REVEAL 研究
 - CANTOS 研究
3. 目前他汀与非他汀联合的硬终点研究
 - IMPROVE-IT 研究
 - FOURIER 研究



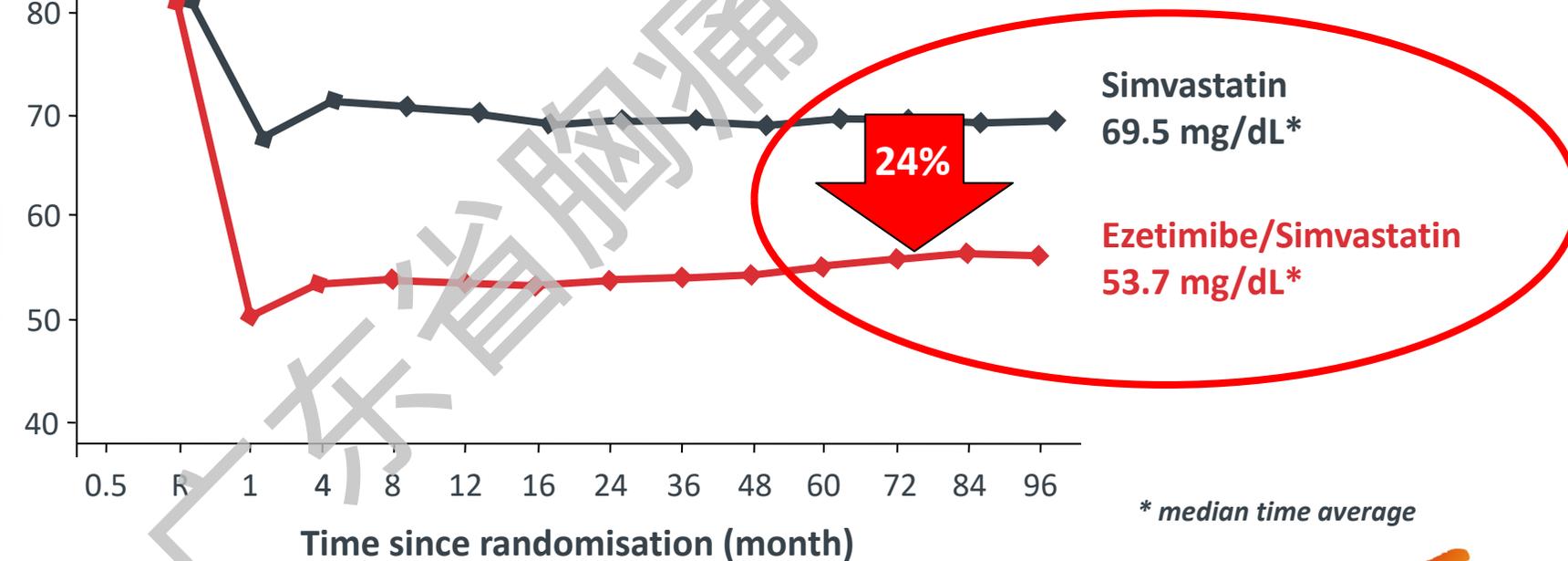
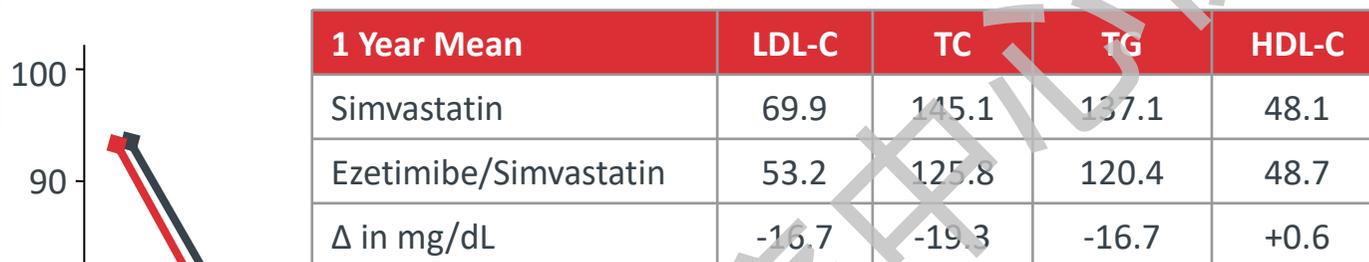
中山大学
THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL, SUN YAT-SEN UNIVERSITY
附属第一医院

IMPROVE-IT

依折麦布联合他汀治疗能带来心血管获益

- 18144例ACS患者，观察在辛伐他汀40mg基础上加用依折麦布或安慰剂治疗对心血管事件的影响，中位随访时间6年
- 主要终点：心血管死亡，心梗，因不稳定心绞痛再次住院，随机30天后冠脉血运重建，或卒中

Mean LDL-C values (mg/dL)



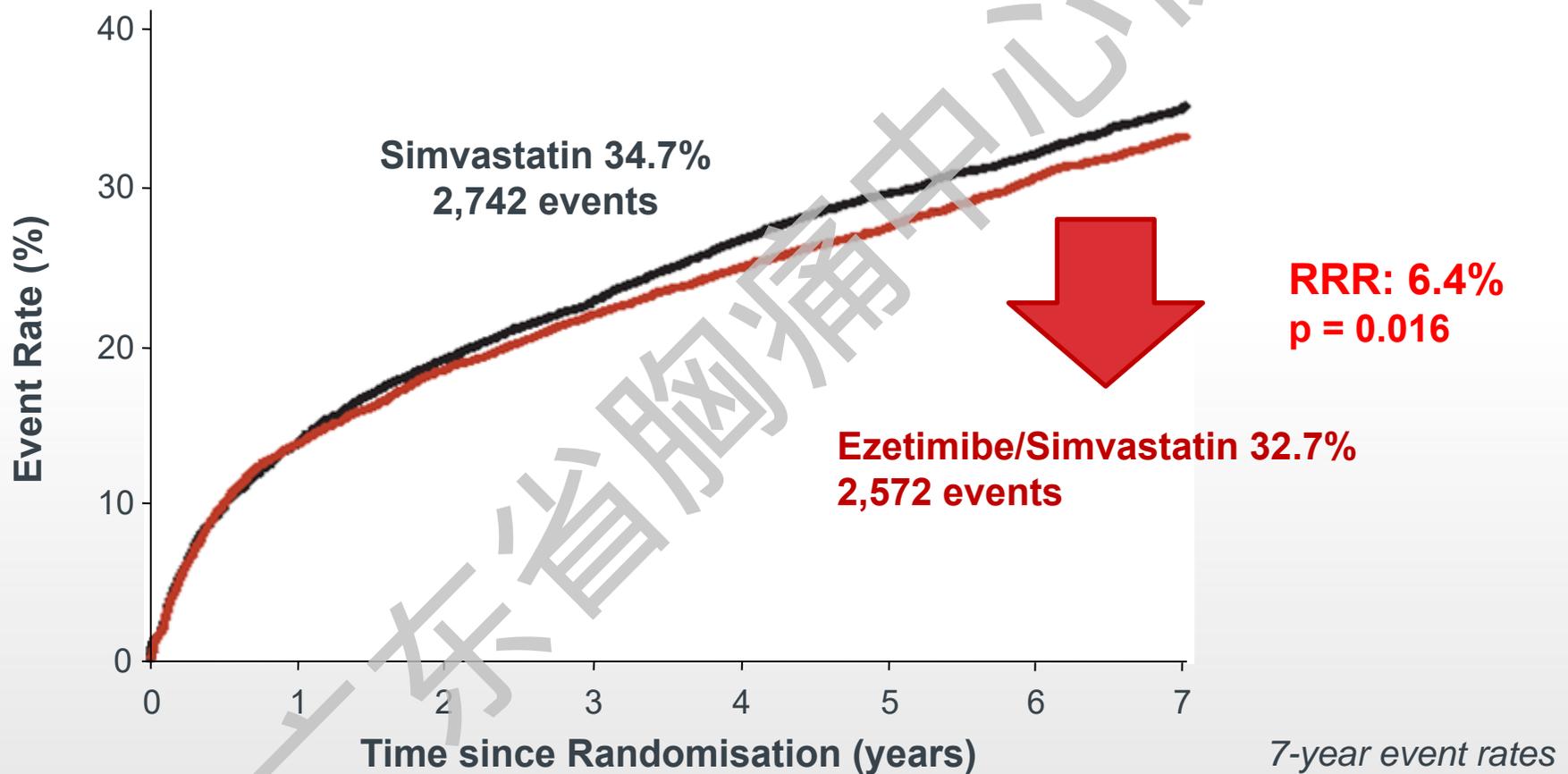
modified from: Cannon CP et al. American Heart Association (AHA) annual meeting 2014.



中山大学
附属第一医院

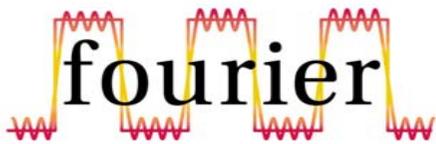


依折麦布联合他汀治疗可以带来心血管获益



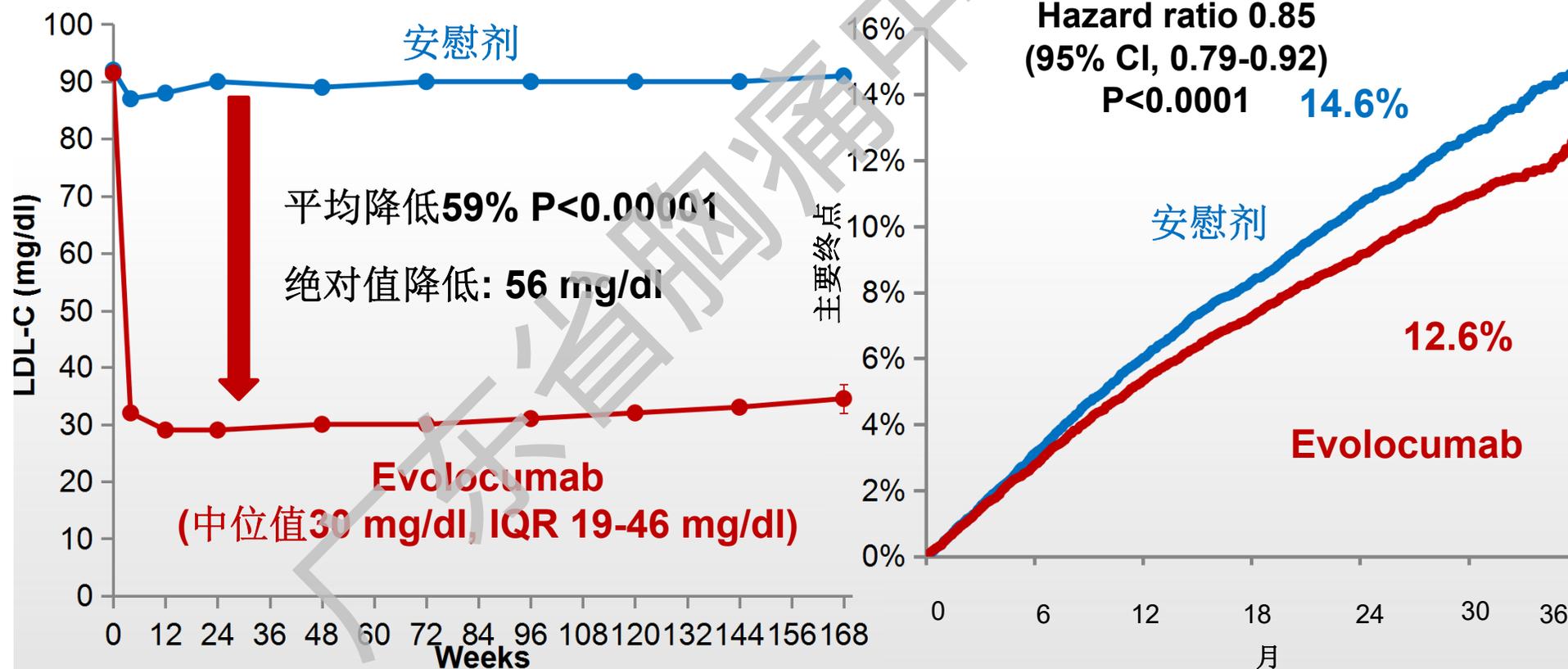
RRR: relative risk reduction for CV events; CV: cardiovascular; MI: myocardial infarction; UA: unstable angina pectoris; HR: Hazard Ratio; CI: confidence interval.

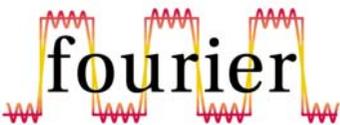
Cannon CP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. NEJM 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489.



PCSK9抑制剂联合他汀

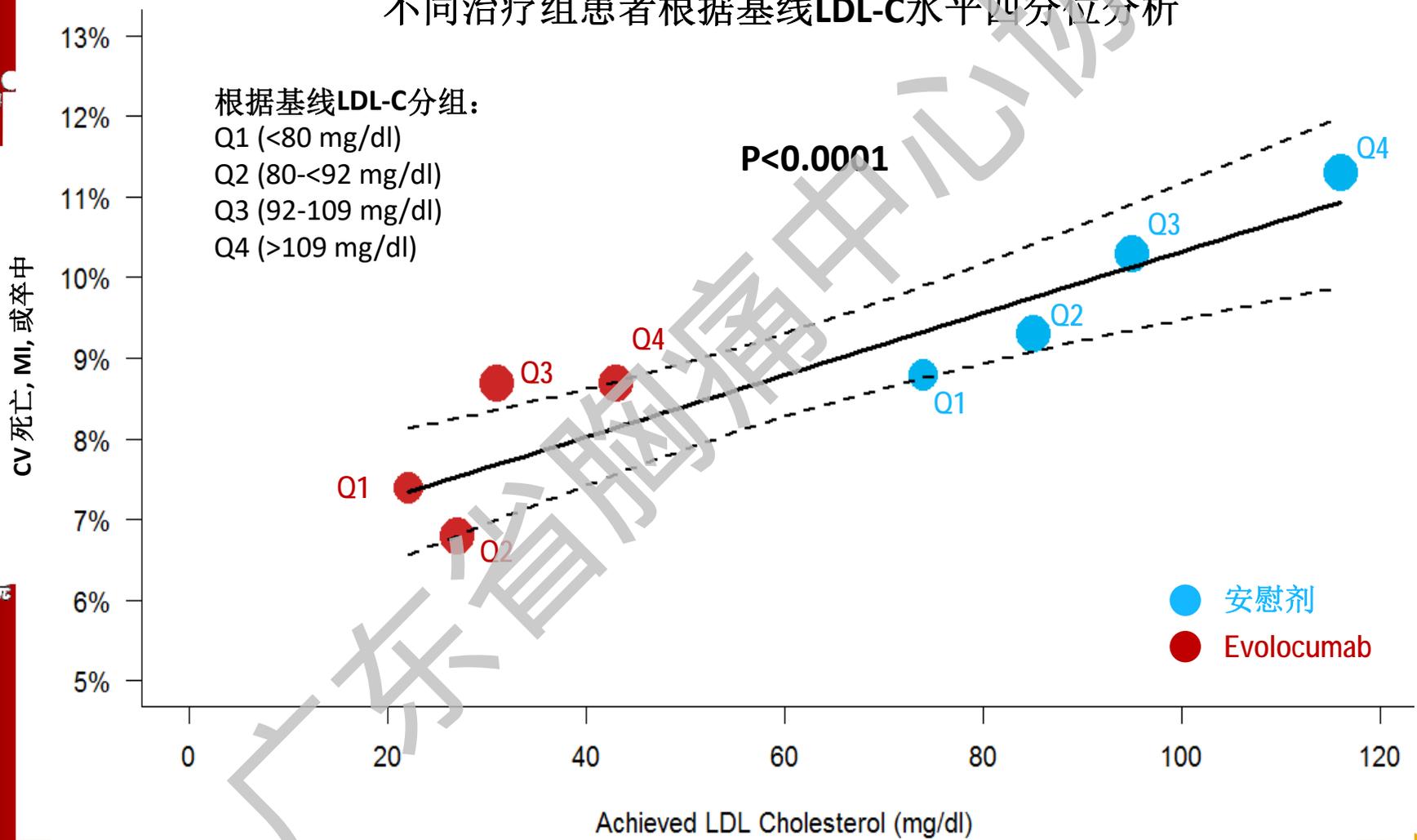
- 27,564 例 既往有 MI、卒中或症状性外周动脉疾病的高危心血管病患者；经高强度或中等强度他汀治疗 (\pm ezetimibe) 治疗后，LDL-C ≥ 70 mg/dL 或 non-HDL-C ≥ 100 mg/dL，随机分为两组：
 - ✓ Evolocumab 皮下注射：140 mg Q2W or 420 mg QM
 - ✓ Placebo 皮下注射：Q2W or QM
- 平均随访26 个月（四分位距 22-30）
- 观察主要终点：CV 死亡，MI，卒中，因UA住院，或冠状动脉血运重建





PCSK9抑制剂联合他汀

不同治疗组患者根据基线LDL-C水平四分位分析



安全性分析

IMPROVE-IT研究

FOURIER研究

	Simva n=9077 %	EZ/Simva n=9067 %	p
ALT 和/或 AST \geq 3x ULN	2.3	2.5	0.43
胆囊切除术	1.5	1.5	0.96
胆囊相关不良事件	3.5	3.1	0.10
横纹肌溶解*	0.2	0.1	0.37
肌病*	0.1	0.2	0.32
横纹肌溶解, 肌病, 肌痛CK升高*	0.6	0.6	0.64
癌症* (7-年 KM %)	10.2	10.2	0.57

安全性	Evolocumab (N=13,769)	安慰剂 (N=13,756)
不良事件(%)		
任何不良事件	77.4	77.4
严重不良事件	24.8	24.7
过敏性反应	3.1	2.9
注射部位反应	2.1	1.6
中断治疗的不良事件	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	1.6	1.5
实验室结果(%)		
结合Ab	0.3	n/a
中和Ab	none	n/a



Low-density lipoproteins cause atherosclerotic

2017年4月，EAS在基因研究、流行病学、孟德尔研究、临床治疗研究等证据基础上，发表以下声明：**LDL-C**是心血管疾病的关键致病因素和治疗靶标。

Brian A. Ference^{1*}, Henry M. Ginsberg², Ian Graham³, Kausik K. Ray⁴, Chris J. Packard⁵, Eric Bruckert⁶, Robert A. Hegele⁷, Ronald M. Krauss⁸, Frederick J. Raal⁹, Heribert Schunkert^{10,11}, Gerald F. Watts¹², Jan Borén¹³, Sergio Fazio¹⁴, Jay D. Horton^{15,16}, Luis Masana¹⁷, Stephen J. Nicholls¹⁸, Børge G. Nordestgaard^{19,20,21}, Bart van de Sluis²², Marja-Riitta Taskinen²³, Lale Tokgözoğlu²⁴, Ulf Landmesser^{25,26}, Ulrich Laufs²⁷, Olov Wiklund^{28,29}, Jane K. Stock³⁰, M. John Chapman^{31†}, and Alberico L. Catapano^{32†}

“Lower Than Lower”

2004年更新的ATP III

极高危患者：**< 100mg/dl**，可选择LDL-C **< 70mg/dl**作为靶目标

2011 ESC/ESA
血脂异常管理指南

极高危患者：
< 70 mg/dl
或降幅 **≥50%**

2013 IAS
全球血脂异常诊治建议

二级预防：
< 70 mg/dl

2015 NLA
以患者为中心的血脂异常管理建议

极高危患者：
< 70 mg/dl
或降幅 **≥50%**

2016 中国
成人血脂异常防治指南

极高危患者：
< 70 mg/dl
患者LDL-C 基线值已在基本目标值以内，LDL-C 仍应降低**30% 左右**

2016 ESC/EAS
血脂异常管理指南

极高危患者：
< 70 mg/dl
基线LDL-C为 **70-135mg/dL**时，目标为降幅**>50%**；
(I B)

2017 AACE/ACE血脂异常和心血管疾病预防指南 (A1)

极高危患者：**< 70 mg/dl**；超高危患者：**< 55 mg/dl**

circulation ; 2004 ; 110:227-239
Eur Heart J. 2011;32(14):1769-81.
J Clin Lipidol. 2014 Jan-Feb;8(1):1-60

Jacobson IA, et al. J Clin Lipidol. 2015 Nov-Dec;9(6 Suppl):S1-S122

中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中华心血管病杂志. 2016;44(10):833-853

Catapano AL, et al. Eur Heart J. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.

Endocr Pract. 2017 Apr;23(Suppl 2):1-17

AACE/ACE2017新指南： 将LDL-C降低至55 mg/dL (< 1.4 mmol/L)以下的人群

有明确的动脉粥样硬化性心血管病，伴有以下任一：

1. 在LDL-C < 70 mg/dL，仍存有不稳定心绞痛在内的进展性疾病；
2. 伴有2型糖尿病，慢性肾病3期或4期，或者杂合子家族性高胆固醇血症；
3. 伴有早发心脑血管疾病（男性<55岁，女性<65岁）

美国临床内分泌医师协会及美国内分泌学会AACE/ACE: New CVD Risk Category Introduced in Updated Dyslipidemia Guidelines该指南的全文将于4月份发表在《*Endocrine Practice*》上。

总结

- LDL是目前ASCVD防治的焦点，部分ASCVD患者可能需要更低的LDL水平
- 依折麦布和PCSK9抑制剂不经可以使LDL水平进一步降低，带来心血管获益，而且安全性良好
- ACC非他汀药物EODP强调了非他汀治疗在高危患者胆固醇管理中的作用