

2013 新血脂治療指引準則 (ACC/AHA Guidelines on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults)

(成大醫院斗六分院心臟內科) 楊荔丹 醫師
(成大醫院心臟內科) 劉秉彥 醫師

前言

美國 ACC/AHA (American College of Cardiology & American Heart Association) 與 NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) 最近剛發布 4 項全新治療指引，包含血脂肪治療指引、心血管風險評估指引、肥胖治療指引和心血管疾病預防指引。其中上一版的 ATP3 發表已經是 2001 年，在這 12 年中與血脂相關的臨床試驗不勝枚舉，臨床醫師對於治療處置也有一些疑惑，像是 Framingham risk score 在年輕族群和女性會低估風險，是否仍適合繼續使用？而發炎指標 C-反應蛋白 (C-reactive protein) 的角色呢？對於鈣化指數 (calcium score)、頸動脈內膜厚度以及評估周邊動脈疾病的腳踝 - 手臂指數 (ankle brachial index) 要如何應用？對於殘餘心血管風險的處理和非 statin 藥物 (niacin, fibrates, ezetimibe) 的角色又是如何？因此新指引的發表令人引頸企盼，也終於讓我們等到了，至少它回答了我們過去的一些疑問，當然也留下一些沒有回答的問題，引發了更多的討論。

新的血脂肪治療指引的參考資料只選擇

2011 年以前證據力最強的臨床試驗，也僅著重並且簡潔的回答某些關鍵的問題，與歐洲 2011 ESC/EAS 血脂治療指引相比它提出了一些新的概念，將分別說明如下：

揚棄 LDL 及 non-HDL targets

撰寫新指引的專家指出，目前缺乏大型雙盲隨機研究的證據支持要將血脂肪下降至特定的數值，過去我們習慣在不同危險族群使用特定的血脂肪標準參考值和目標值，但這樣做會同時出現 over-treatment 與 under-treatment 的問題，前者有可能會造成 non-statin 藥物的過度使用，而這些藥物並沒有臨床證據支持會改善與降低心血管的風險，因此新的指引將不再建議特定的血脂肪目標。

應積極使用 statin therapy 之 4 大重點族群

(這些族群的治療建議如表一，而圖一則是新英格蘭雜誌根據治療計畫流程的簡化，方便臨床醫師使用和參考。)

根據證據力最強的臨床試驗，使用 statin 降低心血管風險 (包含初級與次級預防) 所

帶來的好處遠超出副作用的 4 大族群有：
 (1) 臨床上已經有心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease-ASCVD) 的患者 (心血管疾病根據定義是：急性冠心病、過去有心肌梗塞、穩定或不穩定心絞痛、接受過冠狀動脈或其他動脈整形術、中風、短暫性腦缺血發作、周邊動脈疾病)，(2) LDL-C \geq 190mg/dL 的患者，比方家族性高血脂患者，(3) 無 ASCVD，年紀介於 40 到 75 歲而 LDL-C 介於 70 到 189mg/dL 的糖尿病患者，(4) 臨床上沒有 ASCVD 或糖尿病，年紀介於 40 到 75 歲，LDL-C 介於 70 到 189mg/dL 而估計 10 年 ASCVD 風險 (定義為非致死性心肌梗塞、心因性死亡、中風) \geq 7.5% 的患者。

在已經有心血管疾病的患者，使用 high intensity statin (比如 rosuvastatin 20-40 毫克或 atorvastatin 40-80 毫克) 以達到 LDL 至少 50% 的下降是被強烈建議的；若是年紀 >75 歲或無

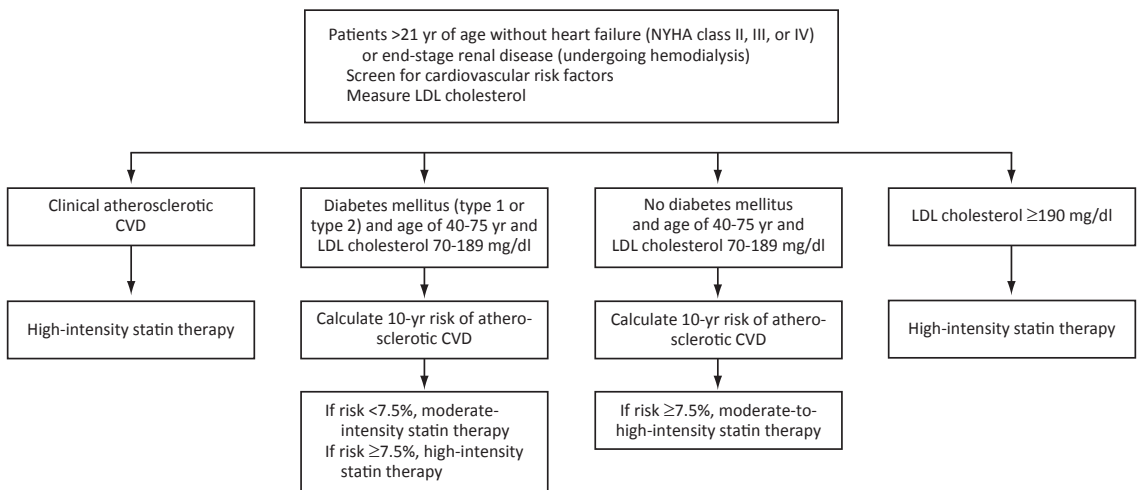
法忍受 high intensity statin 則應使用 moderate intensity statin (表二為不同強度 statin 的定義和藥物)。

在年紀介於 40 到 75 歲，無 ASCVD 的糖尿病患者應使用 moderate intensity statin 以達到 LDL 下降 30%-49%；倘若病患 10 年預估 ASCVD 風險 \geq 7.5%，則使用 high intensity statin 實屬合理之作法。值得一提的是，新的治療指引並不將糖尿病患者認為是次級預防的對象。

在年紀介於 40 到 75 歲非心血管疾病、非糖尿病患者但 10 年預估 ASCVD 風險 \geq 7.5%，且 LDL-C 介於 70 到 189mg/dL，則使用 moderate or high intensity statin 是被強烈建議的。

而針對符合紐約心臟協會心衰竭功能分期第二期至第四期的患者和洗腎患者，本指引並沒有提出特別的建議。

< 圖一 > 使用 statin 以改善心血管疾病風險之治療建議



<表一> 使用 statin 以改善心血管疾病風險之治療建議 (出自原指引 table 4)

Recommendations	NHLBI Grade
Treatment targets	
No recommendations about specific LDL-C or non-HDL-C targets in ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease)	N (No recommendation)
Secondary prevention clinical ASCVD (+)	
1. Give high intensity statin in patients ≤ 75 y/o.	A (Strong)
2. Give moderate intensity statin if contraindicated to high intensity statin or side effects (+).	A (Strong)
3. Weight between benefits & side effects of moderate-or high intensity statin in patients >75 y/o.	E (Expert opinion)
Primary prevention in individuals ≥ 21 y/o & LDL-C ≥ 190mg/dL	
1. Search for secondary causes for hyperlipidemia if LDL-C ≥ 190 mg/dL or TG ≥ 500 mg/dL.	B (Moderate)
2. Use high intensity statin or (if can't tolerate) maximally tolerated dose in those without secondary causes (10-year ASCVD risk estimation not required).	B (Moderate)
3. At least 50% LDL-C reduction is reasonable by statin therapy.	E (Expert opinion)
4. Nonstatin drug may be considered to further lower LDL-C after maximal statin dose given. Weight between benefits and risks.	E (Expert opinion)
Primary prevention in diabetic patients with LDL-C 70-189 mg/dL	
1. Give moderate intensity statin in 40-75 y/o diabetic patients.	A (Strong)
2. High intensity statin is reasonable in 40-75 y/o diabetic patients with a $\geq 7.5\%$ estimated 10-year ASCVD risk.	E (Expert opinion)
3. Weight between benefits and risks in diabetic patients <40 or >75 y/o.	E (Expert opinion)
Primary prevention in individuals without diabetes and with LDL-C 70-189 mg/dL	
1. Use Pooled Cohort Equations to estimate 10-year ASCVD risk to guide statin therapy.	E (Expert opinion)
2. Give moderate- to high intensity statin in adults aged 40-75.	A (Strong)
3. Moderate intensity statin is reasonable in adults aged 40-75 and with an estimate 10-year ASCVD risk 5 to $<7.5\%$.	C (Weak)
4. Weight between benefits and risks before statin initiation.	E (Expert opinion)
5. Additional factors* may be considered for treatment decision making in those with LDL-C <190 mg/dL but not in a statin benefit group or uncertainty remains after risk assessment. Weight between benefits and risks.	E (Expert opinion)
Heart failure and hemodialysis	
No recommendations about statin therapy in patients with NYHA II-IV ischemic systolic heart failure or in patients on maintenance hemodialysis.	N (No recommendation)

* These factors may include primary LDL-C >160 mg/dL or other evidence of genetic hyperlipidemias, family history of premature ASCVD with onset < 55 years in a first degree male relative or <65 years in a first degree female relative, high sensitivity-C-reactive protein >2 mg/L, CAC score ≥ 300 Agatston units or ≥ 75 percentile for age, sex, and ethnicity, ABI <0.9 , or lifetime risk of ASCVD.

< 表二 > statin 強度的定義 (出自原指引 table 5)

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately $\geq 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately 30% to $< 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by $< 30\%$
Atorvastatin (40[†])-80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg	Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20-40 mg[‡] Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg <i>Fluvastatin XL 80 mg</i> Fluvastatin 40 mg bid <i>Pitavastatin 2-4 mg</i>	<i>Simvastatin 10 mg</i> Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg <i>Fluvastatin 20-40 mg</i> <i>Pitavastatin 1 mg</i>

新的風險評估計算工具

不同於我們熟悉的 Framingham risk calculator，也不是歐洲 SCORE model (European cardiovascular disease risk assessment model)，本篇指引提出有別於以往的全新心血管風險計算工具 (<http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>)。反對的聲音在新工具提出之後也隨之而來，批評者提出這項工具並沒有考慮家族史、三酸甘油酯、腰圍、以及身體質量指數；但也有一些學者認為使用新工具將會造福更多患者，尤其是一些少數種族。

其他抽血指標和影像檢查的角色

倘若患者不屬於上述四大族群，是否有其他工具可以參考？新指引提供了一些方法，例如：是否在一等親有早發心臟病家族史 (男性 < 55 歲、女性 < 65 歲)、高敏感度 C 反應蛋白 (CRP) > 2 mg/L、冠狀動脈攝影鈣化指數 (coronary artery calcium score) ≥ 300 Agatston unit 或 ankle brachial index < 0.9 。其

中，頸動脈內膜中層厚度 (carotid intima-medial thickness) 並不在建議的參考依據當中。

新指引帶來的影響

新指引帶來一些觀念上的改變，不僅醫師需要時間調適，患者也同樣需要適應。舉例來說，依照此指引，即使抽血報告血脂肪相當低 (比方 LDL 40-50 mg/dL)，但患者已經有心血管疾病，以次級預防的觀點而言，這時候我們也不需要將高強度的 statin 減量；同樣的，換作是初級預防的患者，即使血脂肪不高 (比方 LDL 80 mg/dL) 而 risk score $\geq 7.5\%$ ，新的指引建議此類患者仍應接受 statin 治療。

在這邊將臨床醫師未來有可能面臨的改變條列如下：

1. 在特定族群降血脂藥物的使用不再被強調與建議
2. 已經使用 statin 的患者不建議例行抽血監測血脂肪，因為目標數值已不存在
3. 可以使用 statin 的患者不建議使用非

statin 的藥物來降低血脂肪

4. 臨床上無心血管疾病、超過 75 歲的患者，statin 的使用較為保守
5. 減少使用 surrogate marker，像是 C 反應蛋白、冠狀動脈攝影鈣化分數等
6. 使用新的風險計算工具將使得服用 statin 的患者群擴大

未來展望

隨著新指引的發表，支持和反對批評的聲音仍餘波盪漾。撰寫新指引的專家們指出，此指引並非試圖提供一個全面性且完整的治療高血脂模式，它回答了一些問題，也留下許多沒有回答的問題，比如：是否使用 non-HDL cholesterol 來協助治療？治療“高三酸甘油脂”是否有幫忙？使用 apolipoprotein B 或 LDL particles 做為治療目標是否有效？這些都

需要更多未來的臨床試驗來回答。此外，由於此指引並無涵蓋 2011 年以後的臨床試驗，ACC/AHA 預計 2014 年將開始進行指引內容的更新。

參考資料

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, McBride P, Eckel RH, Schwartz JS, Goldberg AC, Shero ST, Gordon D, Smith SC Jr, Levy D, Watson K, Wilson PW. 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 Am Coll Cardiol*. 2013 Nov 7. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002 [Epub ahead of print]
2. Michael O'Riordan. New cholesterol guidelines abandon LDL targets. *Medscape website*, Nov. 14, 2013 (<http://www.medscape.com/viewarticle/814152#2>)
3. Keaney JF Jr, Curfman GD, Jarcho JA. A pragmatic view of the new cholesterol treatment guidelines. *N Engl J Med*. 2013 Nov 27. [Epub ahead of print]

