

高血压患者降胆固醇治疗一级预防 中国专家共识

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

中华医学会心血管病学分会流行病学组

近年我国心血管疾病患病率逐年升高,除人口老龄化外,心血管病危险因素防控不佳是最重要的因素。2014 年心血管病报告显示我国高血压患者超过 2 亿,血脂异常患者超过 1 亿,但高血压治疗率约为 1/3,而血脂异常治疗率不足 1/3^[1]。高血压和血脂异常常伴发。2007 年的辽宁省农村流行病学调查显示 51.3% 的农村高血压患者合并胆固醇升高^[2]。CONSIDER 研究显示我国门诊高血压患者 81.1% 合并血脂异常^[3]。DYSIS 研究提示接受调脂治疗的血脂异常患者约 66% 合并高血压^[4]。China-Reality 研究显示门诊血脂异常患者中,52% 合并高血压,但接受他汀治疗的比例为 37%,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)达标率仅为 25.8%^[5]。可见,高血压患者降胆固醇治疗仍然具有巨大的改进空间。本共识专家组对高血压患者降胆固醇治疗的研究进行了综述,并明确了高血压患者降胆固醇治疗策略的具体建议。

高血压与胆固醇异常是临床上最常见且可干预的动脉粥样硬化危险因素,二者具有协同作用^[6-7]。同时合并高血压与胆固醇异常的患者心血管病死亡率增加,心血管病患病风险增加 3~4 倍^[10-11]。在多个危险因素共同作用下,富含胆固醇脂蛋白颗粒进入动脉内皮下层,启动动脉粥样硬化的过程。血压升高导致血流剪切力以及血管紧张素 II 释放增加,造成血管内皮受损,炎症介质释放增加,巨噬细胞聚集等促进动脉粥样硬化的发生和发展^[8]。高血压患者应用他汀类药物还能够降低血管紧张素 II 反应性的醛固酮分泌^[9]。因此,高血压患者在控制血压的同时,充分重视降胆固醇治疗对心血管疾病一级预防具有重要意义。综合控制心血管病危险因素是

未来降低心血管病事件的根本。

一、高血压患者降胆固醇治疗的研究证据

大规模随机临床研究显示,合并多重危险因素的高血压患者仅控制血压仍然有较高的心血管事件风险。控制血压的基础上,降低胆固醇可进一步显著降低心血管事件的风险。1994 年,第 1 项他汀的临床研究即 4S 研究^[12]奠定了他汀类药物在动脉粥样硬化性心血管疾病防治中的基石地位。此后,进行了一些列高血压人群的干预研究和亚组分析(表 1)。ALLHAT-LLT 研究^[13]未取得预设结果的原因主要在于开放性设计,对照组他汀类应用率逐年增加,而他汀组研究药物逐年减少且失访达 22.6%。研究结束时,两组 LDL-C 的水平差异不足以体现出心血管终点获益的差别。随后发表的 HPS 研究^[14]是迄今规模最大的他汀类药物研究,20 536 例心血管高危患者,既包含冠心病患者,也包含单纯糖尿病、治疗中的高血压(41%)、外周动脉疾病等高危患者,与安慰剂比较在辛伐他汀 40 mg 治疗组全因死亡风险降低 13%,主要冠状动脉事件风险降低 27%,致死或非致死性血管事件风险降低 24%。HPS 研究证实心血管高危患者接受他汀治疗能显著获益。其结果直接影响 ATP III 指南在 2004 年进行补充说明,并将他汀适用人群由冠心病扩大到心血管高危患者,其中很大一部分是高血压人群。

2003 年,ASCOT 研究中 10 305 例总胆固醇 ≤ 6.5 mmol/L 的患者随机分入阿托伐他汀(10 mg/d)组或安慰剂组(ASCOT-LLA)^[15]。他汀治疗组主要复合终点(非致死性心肌梗死和致死性冠心病)风险降低 36%。致死性和非致死性卒中风险降低 27%,总冠状动脉事件发生率降低 29%。研究证实在降压基础上应用他汀类药物降胆固醇治疗可进一步改善高血压患者的临床预后。2009 年发表的 MEGA 研究^[16]中日本 3 277 例合并高血压患者的事

表 1 高血压患者降胆固醇一级预防的主要研究证据

研究	例数	入选患者	治疗	LDL-C 水平 (mmol/L)		研究终点	统计学结果	
				基线	治疗后		HR(95% CI)	P 值
ALLHAT-LLA ^[13]	10 355	高危高血压患者	开放性普伐他汀 20 ~ 40 mg	3.8	2.7	总死亡率	0.99 (0.89 ~ 1.11)	0.88
HPS ^[14]	20 536	心血管病高危人群, 高血压患者占 41%	辛伐他汀 40 mg	3.4	2.3	总死亡率 主要血管事件	0.87 0.76 (0.72 ~ 0.81)	0.000 3 0.000 1
ASCOT-LLA ^[15]	10 305	高血压患者	阿托伐他汀 10 mg	3.4	2.3	非致命性心肌梗死	0.64 (0.50 ~ 0.83)	0.000 5
MEGA 亚组 ^[16]	3 277	高胆固醇血症合并高血压患者	普伐他汀 10 ~ 20 mg	4.0	3.2	冠心病合并脑梗死	0.65 (0.46 ~ 0.93)	0.02
JUPITER ^[17]	17 802	LDL < 3.4 mmol/L 且 CRP > 20 mg/L 人群, 高血压占 57%	瑞舒伐他汀 20 mg	2.8	1.4	心血管病事件	0.56 (0.46 ~ 0.69)	< 0.000 1

注: LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

后分析发现, 普伐他汀治疗组相比单纯饮食控制组 LDL-C 进一步降低 16.4%, 主要终点冠心病的发生风险有显著降低趋势; 次要终点冠心病和缺血性卒中的复合终点发生风险降低 35%, 缺血性卒中风险降低 46%, 心血管事件风险降低 33%。JUPITER 研究^[17] 入选了 17 802 例 LDL-C < 3.4 mmol/L (130 mg/dl) 且 CRP > 20 mg/L 人群, 其中高血压占 57%, 瑞舒伐他汀 20 mg 组主要心血管复合终点降低 44%。

高血压患者的一系列他汀治疗研究进一步证实了百年“胆固醇理论”, 即在一定范围内, 只要降低胆固醇, 就能降低动脉粥样硬化性心血管事件的风险。ASCOT-LLA 研究^[15] 显示高血压患者降胆固醇治疗 3 个月以后即有明显获益, 降胆固醇治疗越早越好。荟萃分析显示, 坚持他汀治疗的时间越长, LDL-C 下降幅度越显著, 患者获益越多^[18]。HPS 研究^[19] 11 年延长随访的结果显示, 尽管 HPS 研究结束后, 安慰剂组患者也同样给予他汀类药物治疗, 且 5 年后 2 组胆固醇几乎处于相同的水平, 但辛伐他汀治疗组在前 5 年的获益在随后 6 年内长期持续, 得益于他汀早期治疗。因此, 对于高血压患者来说, 早期、长期降胆固醇治疗, 可长期获益。

二、高血压患者降胆固醇治疗的危险分层和目标值

高血压患者首先需长期降压达标, 并控制多重心血管病危险因素, 其中降胆固醇并使其达标是最重要的手段之一。2014 年中国胆固醇教育计划专家建议^[20] 提出了相对积极的降胆固醇治疗目标值, 合并高血压这一危险因素至少是中危患者。高血压

是我国人群动脉粥样硬化心血管疾病最重要的危险因素。因此, 针对高血压患者降胆固醇治疗应参考危险分层并制定相应目标值, 便于临床实施并为提高高血压患者心血管病一级预防提供参考。

优化 LDL-C 一级预防的证据主要来源于高危人群。随机临床试验包括 WOSCOPS、AFCAPS-*TexCAPS*、ASCOT 和 JUPITER 的结果显示, 与 LDL-C 2.6 mmol/L 水平相比, 将 LDL-C 水平降至 1.8 mmol/L 可进一步降低患者风险^[21]; 高血压占一级预防人群大部分, 可采取相同降胆固醇目标值。与非糖尿病患者相比糖尿病具有更高的死亡风险, 如果出现动脉粥样硬化性心血管疾病, 预后更差。因此, 各大指南均将糖尿病作为高危以上的危险分层并推荐积极的降胆固醇目标值^[22-23]。高血压合并糖尿病的患者危险更高, 应积极控制胆固醇。高血压患者降胆固醇治疗的危险分层和目标值见表 2。

表 2 高血压患者降胆固醇治疗的危险分层和目标值

临床疾病	危险分层	LDL-C 目标值
高血压 + 糖尿病	极高危	< 1.8 mmol/L (70 mg/dl)
高血压 + 1 项或以上其他危险因素 ^a	高危	< 2.6 mmol/L (100 mg/dl)
单纯高血压	中危	< 3.4 mmol/L (130 mg/dl)

注: ^a 其他危险因素包括年龄 (男 ≥ 45 岁, 女 ≥ 55 岁)、吸烟、高密度脂蛋白胆固醇 < 1.04 mmol/L、体重指数 ≥ 28 kg/m²、早发缺血性心血管病家族史、左心室肥厚、微量蛋白尿、C 反应蛋白 > 20 mg/L、慢性肾脏疾病等

三、高血压患者降胆固醇治疗

所有患者应立即开始生活方式干预。早期的非药物干预胆固醇治疗的研究证实治疗性生活方式改

善和饮食调整降低胆固醇,能够显著降低心血管事件的风险。因此,低中危患者首先应当进行治疗性生活方式干预。但对于高危或极高危患者,一经确诊,应在治疗性生活方式干预的基础上,立即开始降胆固醇药物治疗。

他汀类药物是降胆固醇治疗的首选一线药物。应根据患者特点和胆固醇水平估算达标可能需要的剂量,选择适合的低-中强度他汀,同时兼顾患者耐受性和经济条件。药理学研究发现,同等剂量他汀治疗下,亚洲人血浆他汀水平明显高于高加索白人,可能因亚洲人代谢他汀的肝酶和药物转运蛋白在遗传学上与白种人有别^[24]。例如,已经发现同等剂量瑞舒伐他汀在亚洲人中的血药浓度高于白种人^[25],而同等剂量他汀在中国患者中的不良事件发生率高于欧美患者^[26]。2013 年 ACC/AHA 降胆固醇治疗指南明确指出高强度他汀不适用于亚洲患者^[27]。此外,我国大剂量他汀的治疗费用明显高于欧美国家。因此,我国多数患者不适用于高强度他汀治疗。

2013 年发表的 55 个随机临床研究 246 955 例患者的荟萃分析^[28]显示,他汀总体安全性良好,不同他汀的安全性差异无统计学意义,但进一步剂量水平的分析发现辛伐他汀和普伐他汀的安全性更好。我国高血压患者数量庞大,在当前整合医疗资源、惠及多数患者的医疗大环境下,心血管病防治更需兼顾花费和效益,高血压患者的长期降胆固醇治疗更需兼顾减轻患者经济负担和长期获益,选择高性价比的他汀。因此,我国一级预防人群,包括高血压患者,应首选低-中强度的他汀治疗(低强度他汀可使 LDL-C 水平降低 20%~30%,中等强度他汀可使 LDL-C 水平降低 30%~50%)。此外,对于不能耐受他汀治疗的患者,尤其是老年人和合并用药^[29],可考虑非他汀类降胆固醇药物治疗。

四、临床应用建议

1. 所有高血压患者应根据其危险分层,在治疗性生活方式改善的基础上使 LDL-C 达标。

2. 高血压患者降胆固醇治疗一级预防首选他汀类药物,推荐大多数患者根据胆固醇水平和目标值首选低-中强度他汀治疗。

3. 高血压患者降胆固醇长期治疗才能长期获益。能够耐受他汀治疗的患者,应在医生指导下长期坚持,不应随意减量和停药。

4. 高血压合并慢性肾病或老年患者,他汀治疗可从低剂量开始,同时评估和监测不良反应。

5. 极高危/高危患者如中等强度他汀治疗不达

标或不耐受的患者,可首先考虑低强度他汀联合依折麦布 5~10 mg,或依折麦布 5~10 mg 单药治疗。

利益冲突 无

(执笔:赵水平,孙艺红)

专家组成员(按姓氏拼音排序):陈红(北京大学人民医院),陈鲁原(广东省人民医院),董吁钢(中山大学附属第一医院),郭艺芳(河北省人民医院),胡大一(北京大学人民医院),李建军(中国医学科学院阜外医院),李勇(复旦大学附属华山医院),刘梅林(北京大学第一医院),牟建军(西安交通大学附属第一医院),史旭波(首都医科大学附属北京同仁医院),孙宁玲(北京大学人民医院),孙艺红(中日友好医院),吴平生(南方医科大学第一临床医学院南方医院),吴宗贵(第二军医大学附属上海长征医院),叶平(解放军总医院),张抒扬(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院),张宇清(中国医学科学院阜外医院),赵水平(中南大学湘雅二医院)

参 考 文 献

- [1] 国家心脏病中心. 中国心血管病报告 2014[M]. 北京:中国大百科全书出版社,2015.
- [2] Zhang X, Sun Z, Zheng L, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated factors among the hypertensive rural Chinese population [J]. Arch Med Res, 2007, 38(4):432-439. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.12.005.
- [3] 李红娟, 刘军, 郭翔宇, 等. 中国门诊高血压患者合并多重心血管病危险因素现状:CONSIDER 研究[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39 增刊:252.
- [4] Zhao S, Wang Y, Mu Y, et al. Prevalence of dyslipidaemia in patients treated with lipid-lowering agents in China: results of the dyslipidemia international study (DYSIS) [J]. Atherosclerosis, 2014, 235(2):463-469. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.916.
- [5] Gao F, Zhou YJ, Hu DY, et al. Contemporary management and attainment of cholesterol targets for patients with dyslipidemia in China [J]. PLoS One, 2013, 8(4):e47681. DOI: 10.1371/journal.pone.0047681.
- [6] 叶平. 高血压合并血脂异常的诊治[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(8):600-601.
- [7] Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316099 white men. Multiple risk factor intervention trial research group [J]. Arch Intern Med, 1992, 152(1):56-64.
- [8] Taylor WR. Hypertensive vascular disease and inflammation: mechanical and humoral mechanisms [J]. Curr Hypertens Rep, 1999, 1(1):96-101.
- [9] Baudrand R, Pojoga LH, Vaidya A, et al. Statin use and adrenal aldosterone production in hypertensive and diabetic subjects [J]. Circulation, 2015, 132(19):1825-1833. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016759.
- [10] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories [J]. Circulation, 1998, 97(18):1837-1847.
- [11] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [J]. Hypertension, 2003, 42(6):1206-1252. DOI: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.
- [12] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the scandinavian simvastatin survival study (4S) [J]. Lancet, 1994, 344(8934):1383-1389.

- [13] The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care; the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT) [J]. JAMA, 2002, 288 (23): 2998-3007. DOI: 10. 1016/S1062-1458 (03)00049-7.
- [14] Heart protection study collaborative group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2002, 360 (9326): 7-22. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (02)09327-3.
- [15] 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 (9364): 1149-1158. DOI: 10. 1016/S0140-6736(03)12948-0.
- [16] Kushiro T, Mizuno K, Nakaya N, et al. Pravastatin for cardiovascular event primary prevention in patients with mild-to-moderate hypertension in the management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult Japanese (MEGA) study [J]. Hypertension, 2009, 53 (2): 135-141. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 108. 120584.
- [17] 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. DOI: 10. 1056/NEJMoa0807646.
- [18] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins [J]. Lancet, 2005, 366 (9493): 1267-1278. DOI: 10. 1016/S0140-6736(05)67394-1.
- [19] Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, et al. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20536 high-risk individuals: a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2011, 378 (9808): 2013-2020. DOI: 10. 1016/S0140-6736(11)61125-2.
- [20] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2014. 08. 003.
- [21] Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials [J]. Lancet, 2012, 380 (9841): 581-590. DOI: 10. 1016/S0140-6736(12)60367-5.
- [22] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 executive summary [J]. Endocr Pract, 2016, 22 (1): 84-113. DOI: 10. 4158/EP151126. CS.
- [23] An international atherosclerosis society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia--full report [J]. J Clin Lipidol, 2014, 8 (1): 29-60. DOI: 10. 1016/j. jacl. 2013. 12. 005.
- [24] Liao JK. Safety and efficacy of statins in Asians [J]. Am J Cardiol, 2007, 99 (3): 410-414. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2006. 08. 051.
- [25] Lee E, Ryan S, Birmingham B, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment [J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 78 (4): 330-341. DOI: 10. 1016/j. clpt. 2005. 06. 013.
- [26] Haynes R, Jiang L, Hopewell JC, et al. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant; trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment [J]. Eur Heart J, 2013, 34 (17): 1279-1291. DOI: 10. 1093/eurheartj/eh055.
- [27] 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): S1-45. DOI: 10. 1161/01. cir. 0000437738. 63853. 7a.
- [28] Naci H, Brughts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins; a study-level network meta-analysis of 246955 participants from 135 randomized, controlled trials [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013, 6 (4): 390-399. DOI: 10. 1161/CIRCOUTCOMES. 111. 000071.
- [29] Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2 [J]. J Clin Lipidol, 2015, 9 (6 Suppl): S1-S122. DOI: 10. 1016/j. jacl. 2015. 09. 002.

(收稿日期:2016-02-25)

(本文编辑:干岭)