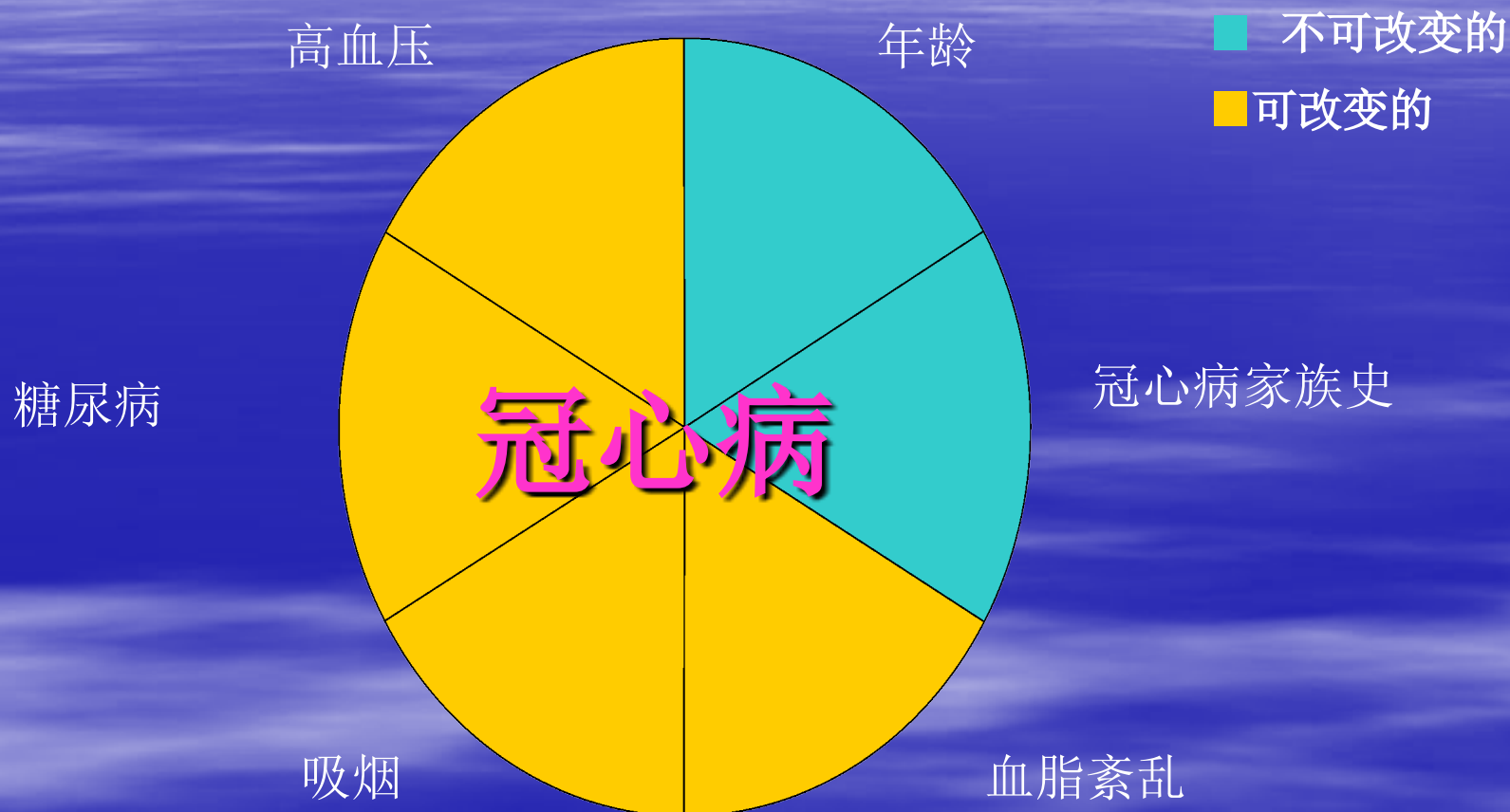


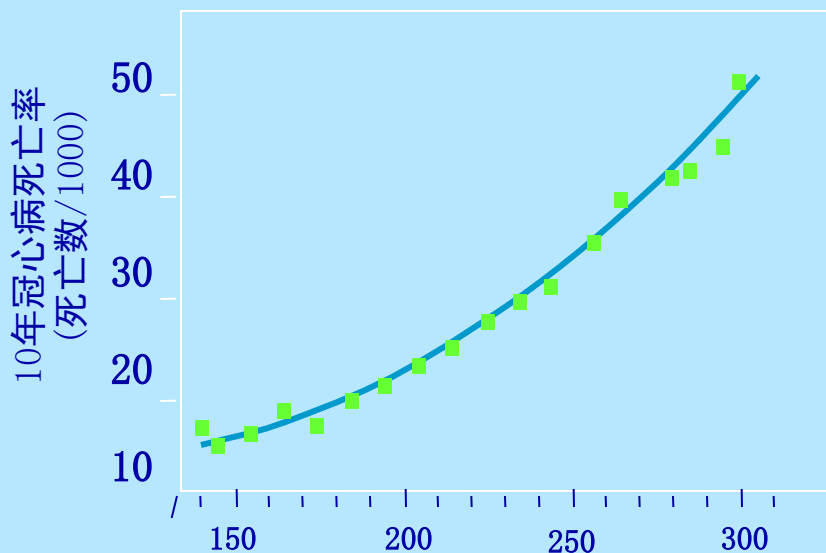
关于调脂药分类及应用原则

冠心病的主要危险因素



胆固醇与冠心病的相关性:流行病学研究

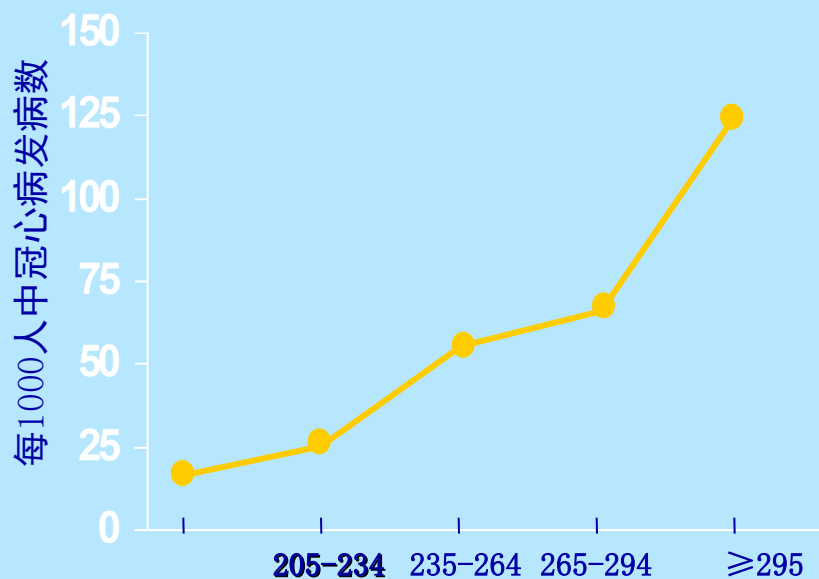
- 多重危险因素干预试验 (MRFIT) (n=361,662)



血清胆固醇 (mg/dl)

总胆固醇水平减少1%
冠心病危险性减少2%

- Framingham 研究 (n=5209)

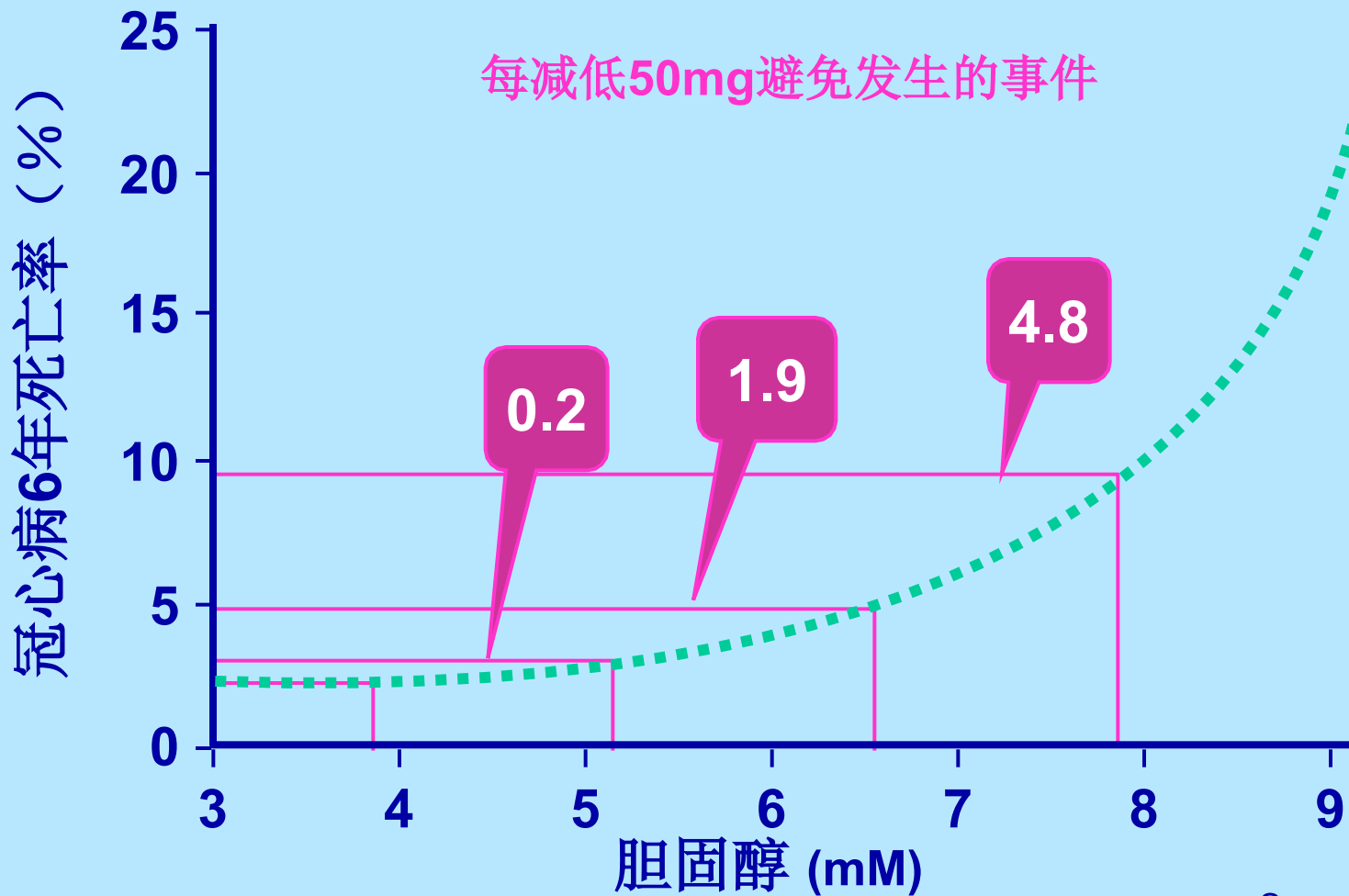


血清胆固醇 (mg/dl)

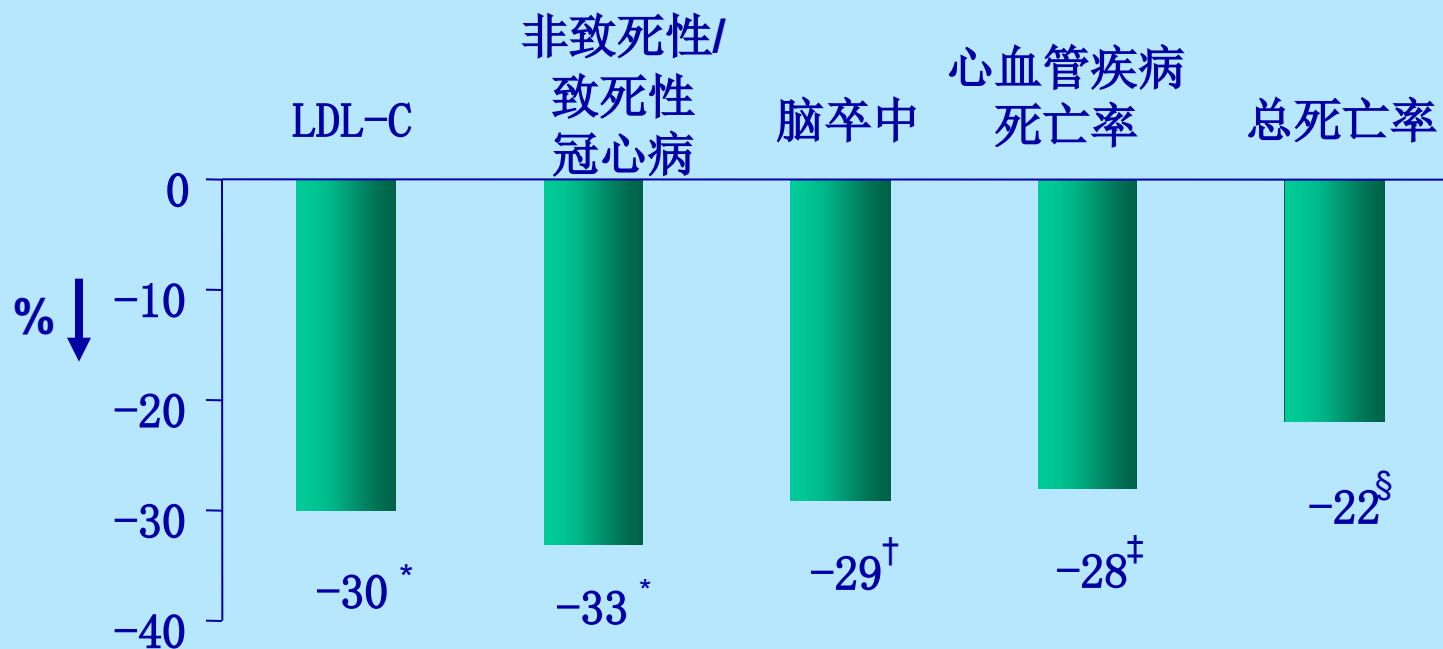
总胆固醇水平升高1%
冠心病危险性增加2%

Gotto AM Jr, et al. *Circulation*. 1990;81:1721-1733.
Castelli WP. *Am J Med*. 1984;76:4-12.

降脂治疗：递减定律



降低 LDL-C对冠心病事件 和总死亡率的影响



*可信限未报告

†95% CI, 14%-41%.

‡95% CI, 16%-37%.

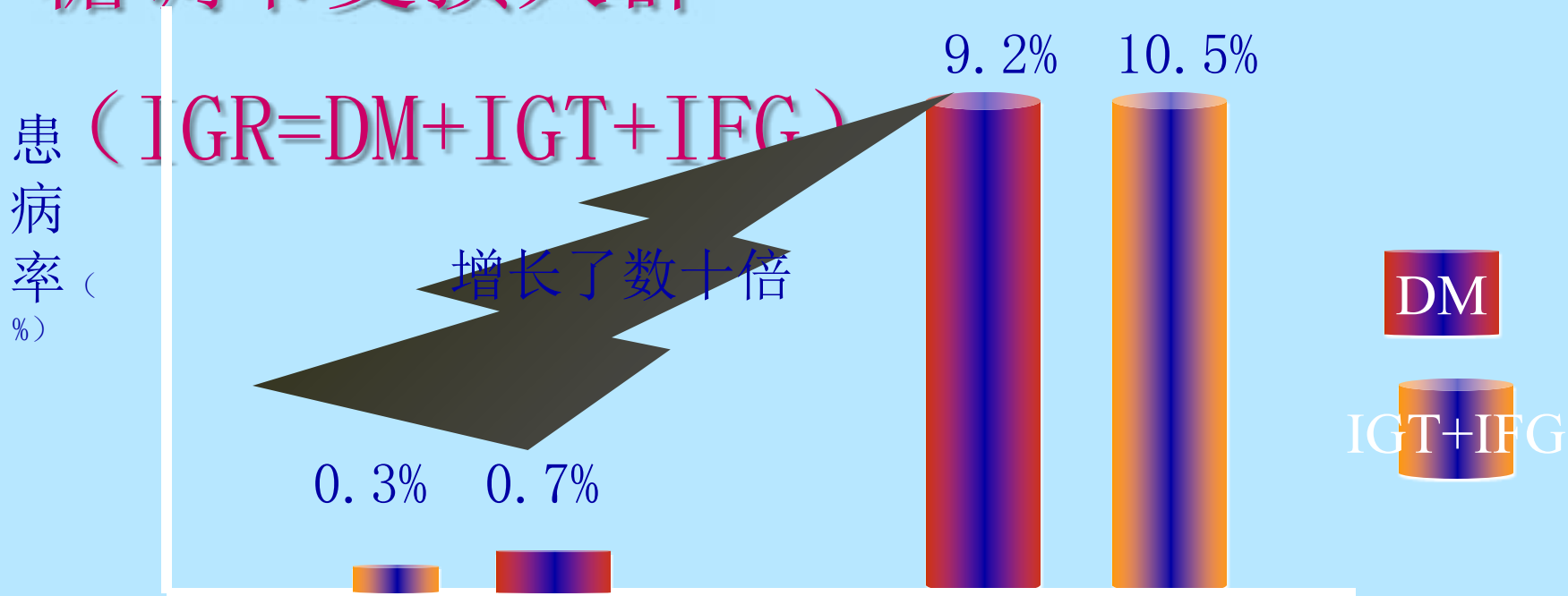
§95% CI, 12%-31%.

Hebert PR et al. JAMA. 1997;278:313-321.

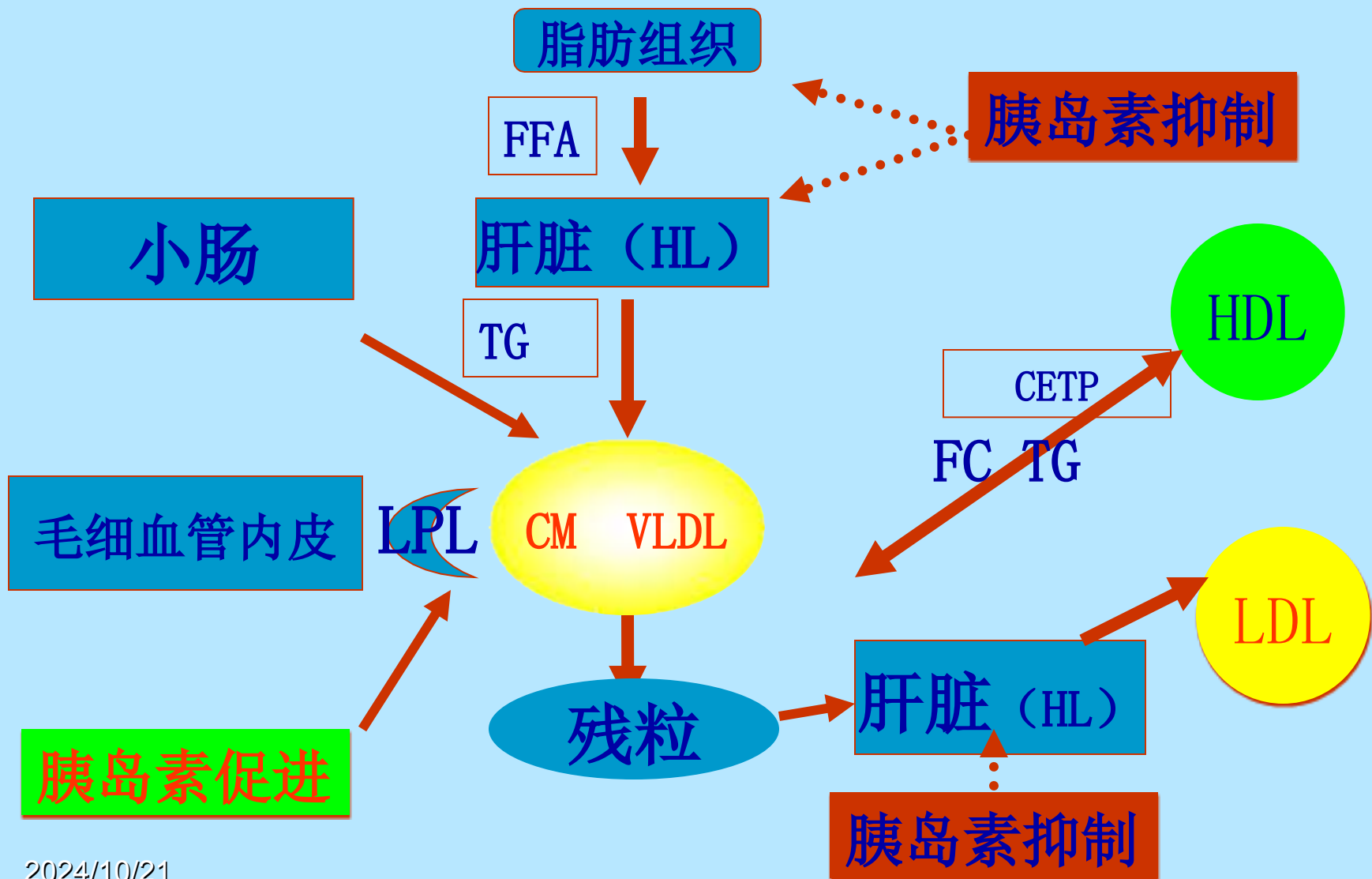
一、代谢紊乱的危害

1. 流行性发病-发病人数众多:

■ 糖调节受损人群



1、正常情况下的脂质代谢



2、协同性致动脉粥样硬化

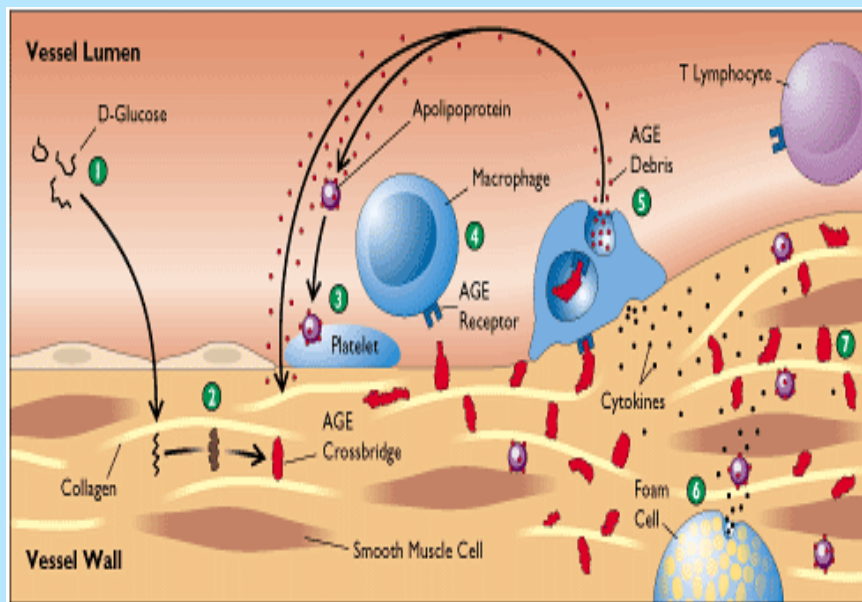
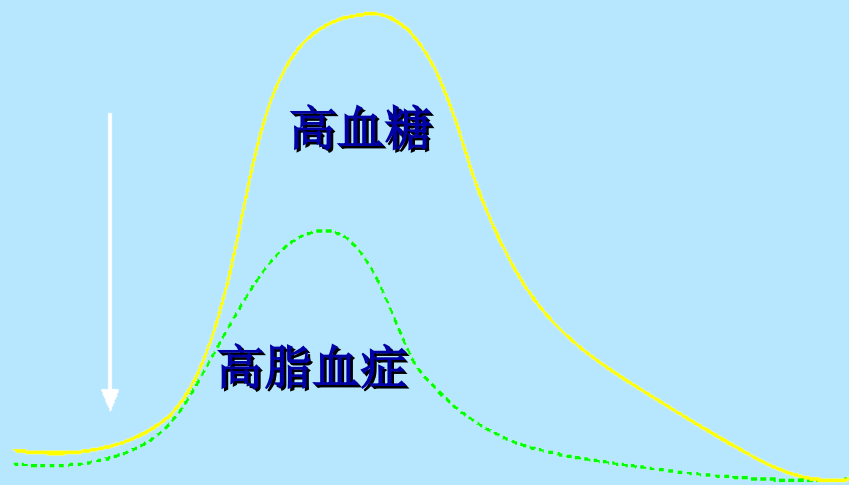


Figure 2. Schematic of atherogenesis illustrates the interrelatedness of multiple AGE-dependent mechanisms. Initially, linear glucose (1) hooks to vessel wall molecules such as collagen, promoting AGE formation and the development of rigid crossbridges (2). Concurrent wall leakiness facilitates arrival and trapping of circulating cells and macromolecules, including platelets and apolipoproteins (3). AGEs also attract macrophages (4), whose AGE receptors can trigger scavenging of AGE-damaged molecules. Unfortunately, the

resulting AGE debris (5) may fail to be cleared renally, permitting highly reactive fragments to recirculate. Their binding to apolipoproteins can make LDL cholesterol unrecognizable to its normal receptors, exacerbating lipid deposition. Meanwhile, engorged macrophages become foam cells (6), whose cytokines promote smooth muscle and matrix hypertrophy (7). Circulating T cells (8) have their own AGE receptors, by which they can be induced to cause damage via chronic inflammation.



氧化应激
不稳定糖聚
蛋白激酶C的活动 → 血管壁
损害 → AS

Adapted from Haller H. *Diab Res Clin Pract* 1998;40:S43-S49

一、注重多重危险因素

- 糖尿病是**CHD**的等危症。
- 应用Framingham预测则推断10年**CHD**绝对危险, 检出具有多种危险因素的患者以便加强治疗
- 确定具有多种代谢性危险因素(代谢综合征)的患者, 加强治疗性生活方式改变(**TLC**)

CHD等危症

发生主要冠脉事件的危险性与已患冠心病者等同，
10年内患“硬性”（hard）CHD >20%。
（Hard CHD =心肌梗死+ 冠脉死亡）

动脉粥样硬化的其他临床表现形式

（周围动脉疾病、腹主动脉瘤和症状性颈动脉病）

糖尿病

存在多项危险因素，估计10年内患冠心病的危险性 >
20%

中国人的血脂状况

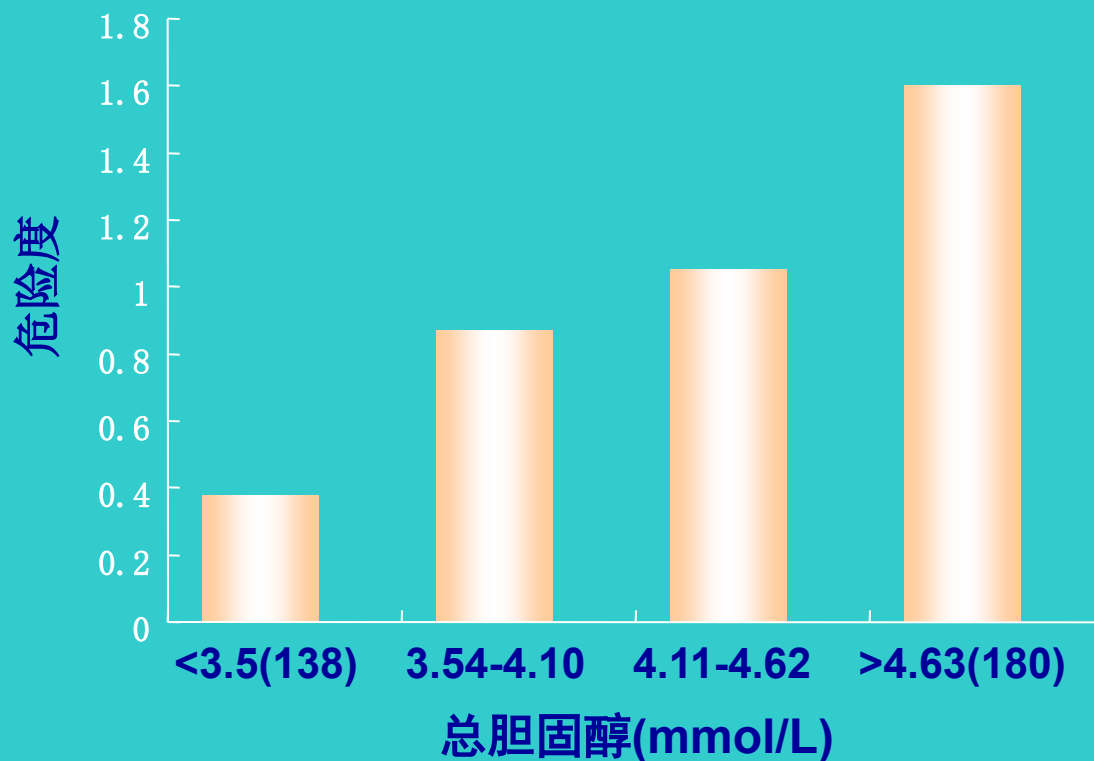
中美协作研究，北京、广州，1983-1985年男性和女性，年龄35-44岁

- ▶▶ 无论男性还是女性，胆固醇水平均较低：
 - TC均值为175mg/dl (4.5mmol/L)
 - LDL – C均值为100mg/dl (2.6mmol/L)
- ▶▶ HDL – C均值为男性为51mg/dl(1.3mmol/L);
女性为55mg/dl (1.42mmol/L)
- ▶▶ 血脂异常率：
 - 20%的人TC 200-240mg/dl (5.2-6.2mmol/L)
 - 7-10%的人TC>240mg/dl (6.2mmol/L)
 - 25%的男性HDL-C <35mg/dl (0.9mmol/L), 女性<45mg/dl (1.2mmol/L)
- ▶▶ BMI、吸烟、饮食及运动与血脂水平相关

PRC-US Research Group, Circulation 1992;85:1083-96; Tao et al., Int J Epidemiol 1992;21:893-903; Zhou et al., Int J Epidemiol 1995;24:52

中国人胆固醇与冠心病的关系

8-13年冠心病死亡的危险度（年龄和性别校正），上海，1972-1986



N=9021;冠心病死亡=43; Chi^2 for trend=8.35, $P < 0.01$

Chen Z et al. BMJ 1991;303:276-82.

NCEP ATP III的部分特征

考察多种危险因素

- 糖尿病：危险性与冠心病相当
- Framingham 10年冠心病危险预测

脂质和脂蛋白分类修订

- 最佳水平的LDL胆固醇 <100 mg/dL：原为 ≤ 100 mg/dL
- 低水平的HDL胆固醇为 <40 mg/dL：原为 <35 mg/dL

筛查/检测的新建议

- 推荐进行完整的脂蛋白谱检查（TC、LDL、HDL、TG）
- 第二选择：空腹 TC和HDL；如果TC >200 mg/dL或HDL <40 mg/dL，继续进行脂蛋白谱检查

NCEP ATP III 指南. JAMA. 2001;285:2486-2497.

NCEP ATP III LDL 胆固醇治疗目标 及治疗建议

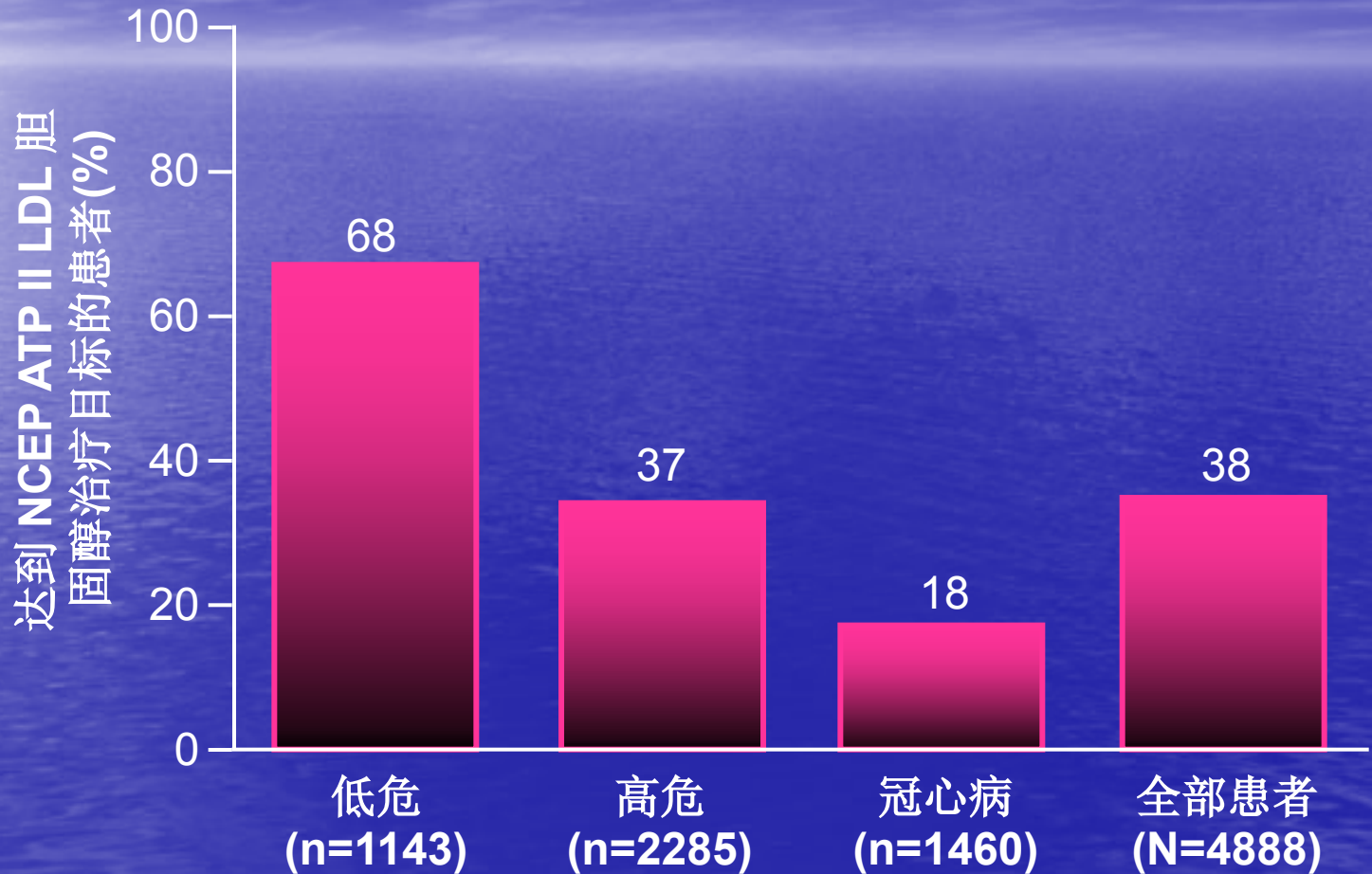
LDL 胆固醇水平 (mg/dL)

	目标	开始治疗性生活方式改变	开始药物治疗*
CHD或 等同CHD [†]	<100	≥100	>100 to ≥130
2+ 危险因素	<130	≥130	>130 to ≥160
0-1 危险因素	<160	≥160	>160 to ≥190

*权威人士对何时开始药物治疗，意见尚未统一。

[†]本类指没有冠心病的临床表现但具有冠心病事件相似危险的患者（如糖尿病、多危险因素或其他形式的动脉粥样硬化性疾病如外周动脉疾病）。

大多数患者没有达到 NCEP ATP II 的治疗目标



ATPIII根据近期临床研究修订的方案

危险分层	LDL-C目标 (mg/dl)	开始TLC (mg/dl)	考虑药物治疗 (mg/dl)
------	--------------------	------------------	-------------------

高危：CHD或CHD 等危症（10年危险>20%）	<100 (可选目标 <70)	≥100	≥100 (<100可考 虑药物治疗)
中等高危：2个以上危险因素 (10年危10%—20%)	<130	≥130	≥130（10 0—129可考 虑药物治疗）
中危：2个以上危险因素 (10年危险<10%)	<130	≥130	≥160
低危0—1危险因素	<160	≥160	≥190（16 0—189可选 择降低LDL药）

降脂目标

	治疗目标值
动脉粥样硬化病(-) 其它危险因素(-)	TC < 5.72mmol/L(220mg/dl) LDL-C < 3.64mmol/L(140mg/dl) TG < 170mmol/L(150mg/dl)
动脉粥样硬化病(-) 其它危险因素(+)	TC < 5.20mmol/L (200mg/dl) LDL-C < 3.12mmol/L(120mg/dl) TG < 170mmol/L(150mg/dl)
动脉粥样硬化病(+)	TC < 4.68mmol/L(180mg/dl) LDL-C < 2.60mmol/L(100mg/dl) TG < 1.70mmol/l(150mg/dl)

《血脂异常防治建议》

降脂达标调查

- **1999年京、沪、穗三大城市17家三甲医院（1000例心血管、内分泌及神经内科）**
 - 总达标只有**10%**，心血管内科只有**5.1%**；
- **2000年 L-TAP 12省市2217例高TC患者**
总达标**24.8%**，冠心病达标**15.8%**.

一级预防

	危险性分层	LDL目标值	开始TLC治疗 LDL-C水平	开始药物治疗 LDL-C水平
一级预防 20岁以上成年人每5年1次血脂检查	0-1种危险因素	<160mg/dl (4.1mmol/L)	≥160mg/dl (4.1mmol/L)	≥190mg/dl (160-189: 考虑用药)
	2种以上危险因素 (10年CHD危险性 ≤20%)	< 130mg/dl (3.4mmol/L)	≥130mg/dl (3.4mmol/L)	≥130mg/dl 10年危险性10-20%
				≥160mg/dl 10年危险性 <10%

二级预防

	危险性分层	LDL目标值	开始TLC治疗 LDL-C水平	开始药物治疗 LDL-C水平
二级预防 因冠脉事件入院的病人在24小时内做血脂检查	CHD或CHD等危症 (10年CHD危险性> 20%)	< 100mg/dl (2.6mmol/L)	≥100mg/dl (2.6mmol/L)	≥130mg/dl (100-129: 考虑用药)

高脂血症患者，尤其是冠心病或其他部位已有动脉粥样硬化者，经非药物治疗后，血脂仍不能恢复到理想水平者，应给予调脂治疗

1

调脂药物治疗应考虑的问题

- § 治疗目标-全面纠正脂蛋白异常（三联症）
- § 最终改善预后，提高生存质量（evidence）
- § 是否利于致AS血脂谱的改变（LDL）
- § 药物作用是否不利于糖代谢（种类）
- § 联合治疗的利与弊（单独为主，兼顾全面）
- § 病人的耐受性（经济负担、副作用）

调脂药分类 1、甲基戊二酰辅
酶A还原酶抑制剂(HMG-CoA
), 简称他汀类

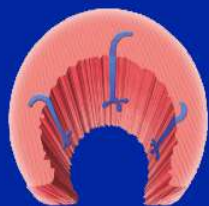
2

目前最理想降血清总胆固醇
(TC)和LDL-C，兼降TG和升高
HDL-C

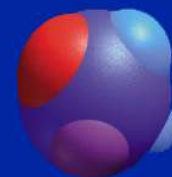
HMG-CoA 还原酶抑制剂

立普妥抑制
HMG-CoA 还原酶

抑制胆固醇合成



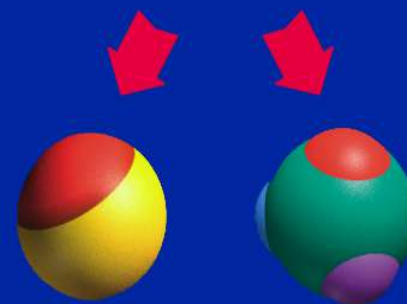
LDL 受体上调



VLDL 生成减少



LDL 转移和代谢增加



能转化成 LDL 的 VLDL 减少

降低 TC, LDL-C, 和 TG



他汀类药物的多重作用



- ↑内皮功能
- ↓血小板聚集
- ↓PAI-1
- ↓血粘度
- ↓组织因子
- ↓sE-选择蛋白
- 细胞增殖
- ↓细胞移行
- ↓氧化
- 细胞保护作用
- 免疫抑制
- ↑NO 合成

**多重作用：
药物类别特有 & 单个药物特有**

胆固醇合成抑制剂，
发展成为降胆固醇药物

动物和试验室研究

大规模临床试验

- 明显 ↓LDL-C
- 中度 ↑HDL-C

发展类似物

扩大作用
范围

降 TG
作用

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/157152130052006060>