

## 2016 ESC/EAS 血脂异常管理指南

欧洲心脏病学会(ESC)和欧洲动脉粥样硬化学会(EAS)血脂异常管理工作组

指南制定特别贡献者: 欧洲心血管预防和康复协会(EACPR)

作者/工作组成员: Alberico L. Catapano\*(主席)(意大利)、Ian Graham\*(主席)(爱尔兰)、Guy De Backer(比利时)、Olov Wiklund(瑞典)、M. John Chapman(法国)、Heinz Drexel(奥地利)、Arno W. Hoes(荷兰)、Catriona S. Jennings(英国)、Ulf Landmesser(德国)、Terje R. Pedersen(挪威)、Željko Reiner(克罗地亚)、Gabriele Riccardi(意大利)、Marja-Riita Taskinen(芬兰)、Lale Tokgozoglul(土耳其)、W. M. Monique Verschuren(荷兰)、Charalambos Vlachopoulos(希腊)、David A. Wood(英国)和 Jose Luis Zamorano(西班牙)

其他贡献者: Marie-Therese Cooney(爱尔兰)

文件评审人员: Lina Badimon(CPG 评审协调员)(西班牙)、Christian Funck-Brentano(CPG 评审协调员)(法国)、Stefan Agewall(挪威)、Gonzalo Barón-Esquivias(西班牙)、Jan Borén(瑞典)、Eric Bruckert(法国)、Alberto Cordero(西班牙)、Alberto Corsini(意大利)、Pantaleo Giannuzzi(意大利)、François Gueyffier(法国)、Goran Krstajić(克罗地亚)、Maddalena Lettino(意大利)、Christos Lionis(希腊)、Gregory Y. H. Lip(英国)、Pedro Marques-Vidal(瑞士)、Davor Milicic(克罗地亚)、Juan Pedro-Botet(西班牙)、Massimo F. Piepoli(意大利)、Angelos G. Rigopoulos(德国)、Frank Ruschitzka(瑞士)、Jos é Tuñón(西班牙)、Arnold von Eckardstein(瑞士)、Michal Vrablik(捷克)、Thomas W. Weiss(奥地利)、Bryan Williams(英国)、Stephan Windecker(瑞士)和 Reuven Zimlichman(以色列)

作者和评审人员信息披露表请登陆 ESC 网站 [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines) 查询。

\* 通讯作者: Alberico L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti 9, 20133 Milan, and Multimedica IRCCS (MI) Italy. 电话: +39 02 5031 8401, 传真: +39 02 5031 8386, 电子邮箱: [alberico.catapano@unimi.it](mailto:alberico.catapano@unimi.it); Ian Graham, Cardiology Department, Hermitage Medical Clinic, Old Lucan Road, Dublin 20, Dublin, Ireland. 电话: +353 1 6459715, 传真: +353 1 6459714, 电子邮箱: [ian@grahams.net](mailto:ian@grahams.net)

ESC 实践指南委员会(CPG)和国家心脏病学会评审人员列表请参见附录。

参与本指南文件制定的 ESC 实体包括:

协会: 急性心血管护理协会(ACCA)、欧洲心血管预防和康复协会(EACPR)、欧洲心血管成像协会(EACVI)、欧洲经皮心血管介入治疗协会(EAPCI)和心力衰竭协会(HFA)

委员会: 心血管护理和相关专业委员会、心脏病学实践委员会、心血管初级护理委员会和高血压委员会

工作组: 动脉粥样硬化&血管生物学、心血管药物治疗、冠状动脉病理生理&微循环、超声心动图、心肌与心包疾病、外周循环和血栓

这些欧洲心脏病学会(ESC)和欧洲动脉粥样硬化学会指南内容仅供个人和教育用途使用。禁止用于商业用途。未经 ESC 的书面许可, 禁止转译或以任何形式复制 ESC 指南的任何部分。可通过向牛津大学出版社、欧洲心脏杂志出版商和代表 ESC 处理此类许可的授权方提交书面申请的方式获得许可([journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com))。

免责声明: ESC 指南代表 ESC 的观点, 是在认真考虑发表时的科学和医学知识及可用证据之后制定的。对于 ESC 指南与任何其他官方建议或相关公共卫生监管部门的发布指南之间的任何冲突、不一致和/或模棱两可之处, ESC 不负任何责任, 尤其是与医疗或治疗策略规范应用相关的内容。鼓励医务人员在临床判断, 以及制定和实施预防性、诊断性或治疗性医疗策略时充分考虑 ESC 指南; 但是, 在任何情况下, ESC 指南均不能凌驾于医务人员根据各患者的健康状况, 以及与患者的护理人员(如合适和/或必要)讨论以制定合适、准确医疗决策的个体职责之上。ESC 指南亦不能豁免医务人员充分、认真考虑主管公共卫生监管部门发布的相关官方更新建议或指南, 从而根据相应伦理和专业职责的科学认可数据对各患者进行个体化治疗的职责。此外, 医务人员的职责还包括在开具处方时核实与药物和医疗器械相关的适用法律法规。

版权所有 © 2016 年, 欧洲心脏病学会和欧洲动脉粥样硬化协会。保留所有权利。如需获得相关权限, 请发送电子邮件至: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

**关键词** 血脂异常 • 胆固醇 • 甘油三酯 • 低密度脂蛋白 • 高密度脂蛋白 • 载脂蛋白 B • 脂蛋白残粒 • 总心血管风险 • 治疗/生活方式 • 治疗/药物 • 治疗/依从性

## 目录

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| 缩略语表 .....                         | 5  |
| 序言 .....                           | 7  |
| 1 心血管疾病预防是什么? .....                | 8  |
| 1.1 定义和理论依据 .....                  | 8  |
| 1.2 联合工作组指南的制定 .....               | 8  |
| 2. 总心血管风险 .....                    | 10 |
| 2.1 总心血管风险评估 .....                 | 10 |
| 2.1.1 评估总心血管疾病风险的理论依据 .....        | 10 |
| 2.1.2 如何使用风险评估图表 .....             | 14 |
| 2.2 风险水平 .....                     | 17 |
| 2.2.1 风险干预策略 .....                 | 17 |
| 3. 实验室血脂和载脂蛋白参数评估 .....            | 18 |
| 3.1 空腹或非空腹? .....                  | 19 |
| 3.2 个体间差异 .....                    | 20 |
| 3.3 血脂和脂蛋白分析 .....                 | 20 |
| 3.3.1 总胆固醇 .....                   | 20 |
| 3.3.2 低密度脂蛋白胆固醇 .....              | 20 |
| 3.3.3 非高密度脂蛋白胆固醇 .....             | 20 |
| 3.3.4 高密度脂蛋白胆固醇 .....              | 20 |
| 3.3.5 甘油三酯 .....                   | 21 |
| 3.3.6 载脂蛋白 .....                   | 21 |
| 3.3.7 脂蛋白(a) .....                 | 21 |
| 3.3.8 脂蛋白粒度 .....                  | 21 |
| 3.3.9 基因分型 .....                   | 22 |
| 4. 治疗目标 .....                      | 22 |
| 5. 调节生活方式以改善血脂谱 .....              | 24 |
| 5.1 生活方式对总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平的影响 ..... | 25 |
| 5.2 生活方式对甘油三酯水平的影响 .....           | 26 |
| 5.3 生活方式对高密度脂蛋白胆固醇水平的影响 .....      | 26 |
| 5.4 改善血脂谱的生活方式建议 .....             | 27 |
| 5.4.1 体重和体育活动 .....                | 27 |
| 5.4.2 膳食脂肪 .....                   | 27 |
| 5.4.3 膳食碳水化合物和膳食纤维 .....           | 27 |
| 5.4.4 酒精 .....                     | 28 |
| 5.4.5 吸烟 .....                     | 28 |
| 5.5 膳食补充剂和功能性食品用于治疗血脂异常 .....      | 28 |
| 5.5.1 植物固醇 .....                   | 28 |
| 5.5.2 莫纳可林和红曲米 .....               | 28 |
| 5.5.3 膳食纤维 .....                   | 28 |
| 5.5.4 大豆蛋白 .....                   | 28 |
| 5.5.5 多甘烷醇、小檗碱 .....               | 28 |
| 5.5.6 n-3 不饱和脂肪酸 .....             | 29 |
| 5.6 健康饮食有助于预防心血管疾病的其他特征 .....      | 29 |
| 6. 高胆固醇血症治疗药物 .....                | 29 |
| 6.1 他汀类药物 .....                    | 29 |
| 6.1.1 作用机制 .....                   | 29 |
| 6.1.2 临床研究中的心血管疾病预防功效 .....        | 30 |

|         |                             |    |
|---------|-----------------------------|----|
| 6.1.3   | 他汀类药物不良反应.....              | 31 |
| 6.1.4   | 相互作用 .....                  | 32 |
| 6.2     | 胆汁酸螯合剂 .....                | 32 |
| 6.2.1   | 作用机制 .....                  | 32 |
| 6.2.2   | 临床研究中的疗效 .....              | 32 |
| 6.2.3   | 不良反应和药物相互作用.....            | 33 |
| 6.3     | 胆固醇吸收抑制剂 .....              | 33 |
| 6.3.1   | 作用机制 .....                  | 33 |
| 6.3.2   | 临床研究中的疗效 .....              | 33 |
| 6.3.3   | 不良反应和药物相互作用.....            | 33 |
| 6.4     | PCSK9 抑制剂.....              | 33 |
| 6.4.1   | 作用机制 .....                  | 33 |
| 6.4.2   | 临床研究中的疗效 .....              | 33 |
| 6.4.3   | 不良反应和药物相互作用.....            | 34 |
| 6.5     | 烟酸.....                     | 34 |
| 6.6     | 联合用药 .....                  | 34 |
| 6.6.1   | 他汀类药物与胆固醇吸收抑制剂.....         | 34 |
| 6.6.2   | 他汀类药物与胆汁酸螯合剂.....           | 34 |
| 6.6.3   | 其他联合用药 .....                | 34 |
| 7.      | 高甘油三酯血症治疗药物.....            | 35 |
| 7.1     | 甘油三酯与心血管疾病风险.....           | 35 |
| 7.2     | 高甘油三酯血症的定义.....             | 35 |
| 7.3     | 血浆甘油三酯控制策略.....             | 35 |
| 7.4     | 他汀类药物 .....                 | 35 |
| 7.5     | 贝特类药物 .....                 | 36 |
| 7.5.1   | 作用机制 .....                  | 36 |
| 7.5.2   | 在临床试验中的疗效.....              | 36 |
| 7.5.3   | 不良反应和药物相互作用.....            | 36 |
| 7.6     | 烟酸 .....                    | 36 |
| 7.6.1   | 作用机制 .....                  | 36 |
| 7.6.2   | 在临床试验中的疗效.....              | 36 |
| 7.7     | n-3 脂肪酸 .....               | 37 |
| 7.7.1   | 作用机制 .....                  | 37 |
| 7.7.2   | 在临床试验中的疗效.....              | 37 |
| 7.7.3   | 安全性与相互作用 .....              | 37 |
| 8.      | 影响高密度脂蛋白胆固醇的药物 (表 20).....  | 37 |
| 8.1     | 他汀类药物 .....                 | 38 |
| 8.2     | 贝特类药物 .....                 | 38 |
| 8.3     | 烟酸 .....                    | 38 |
| 8.4     | 胆固醇酯酶转运蛋白抑制剂.....           | 38 |
| 8.5     | 未来展望 .....                  | 38 |
| 9.      | 不同临床背景下的血脂异常治疗 .....        | 38 |
| 9.1     | 家族性血脂异常 .....               | 38 |
| 9.1.1   | 家族混合性高脂血症.....              | 38 |
| 9.1.2   | 家族性高胆固醇血症.....              | 39 |
| 9.1.2.1 | 杂合家族性高胆固醇血症.....            | 39 |
| 9.1.2.2 | 纯合子型家族性高胆固醇血症.....          | 40 |
| 9.1.2.3 | 家族性高胆固醇血症儿童患者.....          | 40 |
| 9.1.3   | 家族性异常 $\beta$ -脂蛋白血症 .....  | 40 |
| 9.1.4   | 高甘油三酯血症的遗传性病因.....          | 41 |
| 9.1.4.1 | 重度高甘油三酯血症患者预防急性胰腺炎的措施 ..... | 41 |
| 9.1.5   | 脂蛋白代谢中其他基因性疾病 (表 223).....  | 41 |

|         |                                      |    |
|---------|--------------------------------------|----|
| 9.2     | 儿童 .....                             | 42 |
| 9.3     | 女性 .....                             | 42 |
| 9.3.1   | 一级预防 .....                           | 42 |
| 9.3.2   | 二级预防 .....                           | 42 |
| 9.3.3   | 非他汀类降血脂药物 .....                      | 42 |
| 9.3.4   | 激素治疗 .....                           | 42 |
| 9.4     | 老年患者 .....                           | 42 |
| 9.4.1   | 一级预防 .....                           | 43 |
| 9.4.2   | 二级预防 .....                           | 43 |
| 9.4.3   | 副作用、相互作用和依从性 .....                   | 43 |
| 9.5     | 糖尿病和代谢综合征 .....                      | 44 |
| 9.5.1   | 胰岛素耐受和 2 型糖尿病患者血脂异常的典型特征(表 25) ..... | 44 |
| 9.5.2   | 降脂疗法证据 .....                         | 44 |
| 9.5.2.1 | 低密度脂蛋白胆固醇 .....                      | 44 |
| 9.5.2.2 | 甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇 .....                 | 44 |
| 9.5.3   | 2 型糖尿病和代谢综合征受试者的治疗策略 .....           | 45 |
| 9.5.4   | 1 型糖尿病 .....                         | 45 |
| 9.6     | 患急性冠脉综合症的患者和接受经皮冠脉介入治疗的患者 .....      | 45 |
| 9.6.1   | 急性冠脉综合征中的具体调脂治疗问题 .....              | 45 |
| 9.6.2   | 在接受经皮冠脉介入治疗的患者中调脂治疗的问题 .....         | 46 |
| 9.7     | 心脏衰竭和瓣膜病 .....                       | 46 |
| 9.7.1   | 预防冠状动脉疾病患者发生心脏衰竭 .....               | 46 |
| 9.7.2   | 慢性心力衰竭 .....                         | 46 |
| 9.7.3   | 瓣膜疾病 .....                           | 47 |
| 9.8     | 自身免疫疾病 .....                         | 47 |
| 9.9     | 慢性肾脏疾病 .....                         | 47 |
| 9.9.1   | 慢性肾脏疾病患者的脂蛋白谱 .....                  | 47 |
| 9.9.2   | 慢性肾脏疾病患者中调脂治疗的证据 .....               | 48 |
| 9.9.3   | 慢性肾脏疾病患者中调脂治疗的安全性 .....              | 48 |
| 9.9.4   | 慢性肾脏疾病患者中调脂治疗的建议 .....               | 48 |
| 9.10    | 移植(表 31) .....                       | 48 |
| 9.11    | 外周动脉疾病 .....                         | 49 |
| 9.11.1  | 下肢动脉疾病 .....                         | 49 |
| 9.11.2  | 颈动脉疾病 .....                          | 49 |
| 9.11.3  | 视网膜血管疾病 .....                        | 50 |
| 9.11.4  | 腹主动脉动脉瘤患者的二级预防 .....                 | 50 |
| 9.11.5  | 肾血管动脉粥样硬化 .....                      | 50 |
| 9.12    | 卒中 .....                             | 50 |
| 9.12.1  | 卒中中的一级预防 .....                       | 50 |
| 9.12.2  | 卒中的二级预防 .....                        | 51 |
| 9.13    | 人免疫缺陷病毒感染患者 .....                    | 51 |
| 9.14    | 精神疾病 .....                           | 51 |
| 10      | 接受降脂治疗的患者中血脂和酶的监测(表 36) .....        | 53 |
| 11      | 促进健康生活方式改变的接受和调脂治疗依从性的策略 .....       | 53 |
| 11.1    | 达到和坚持健康生活方式改变 .....                  | 53 |
| 11.2    | 药物治疗的依从性 .....                       | 56 |
| 12      | 诊疗指南的作为与不作为信息 .....                  | 59 |
| 13      | 附录 .....                             | 60 |
| 14      | 参考文献 .....                           | 61 |

## 缩略语表

|                |   |             |                             |
|----------------|---|-------------|-----------------------------|
| ABI            | 踝肱指数  | EAS         | 欧洲动脉粥样硬化化学会                 |
| ACC            | 美国心脏病学会                                       | EMA         | 欧洲药品管理局                     |
| ACCELERATE     | 血管结局高危患者中 Evacetrapib 胆固醇酯转移蛋白抑制的临床效应评估       | EPA         | 二十碳五烯酸                      |
| ACCORD         | 糖尿病患者心血管风险控制行动                                | ER          | 缓释                          |
| ACS            | 急性冠脉综合征                                       | ESC         | 欧洲心脏病学会                     |
| AFCAPS/TEXCAPS | 空军/德克萨斯冠状动脉粥样硬化预防研究                           | ESRD        | 终末期肾病                       |
| AHA            | 美国心脏协会  | EU          | 欧盟                          |
| AIM-HIGH       | 代谢综合征伴 HDL 降低/甘油三酯升高患者中的动脉粥样硬化血栓形成干预：全球健康结局影响 | FACE-BD     | 双相情感障碍基本专业技能学术中心            |
| ALT            | 丙氨酸氨基转移酶                                      | FATS        | 家族性动脉粥样硬化治疗研究               |
| Apo            | 载脂蛋白  | FCH         | 家族性混合型高脂血症                  |
| ART            | 抗逆转录病毒治疗                                      | FDA         | 美国食品药品监督管理局                 |
| ASSIGN         | 苏格兰校际指南网络的心血管风险评估模型                           | FDC         | 固定剂量复方                      |
| ASTRONOMER     | 主动脉瓣狭窄观察：瑞舒伐他汀的测量效应                           | FH          | 家族性高胆固醇血症                   |
| AURORA         | 评估瑞舒伐他汀在常规血液透析受试者中应用的研究：生存和心血管事件评估            | FIELD       | 糖尿病患者中非诺贝特干预和不良事件减少         |
| BIP            | 苯扎贝特梗死预防研究                                    | FOCUS       | 固定剂量复方制剂用于心血管疾病的二级预防        |
| BMI            | 体重指数  | GFR         | 肾小球滤过率                      |
| CABG           | 冠状动脉旁路移植术                                     | GISSI       | 意大利心肌梗死患者生存期研究小组            |
| CAC            | 冠状动脉钙化  | GP          | 全科医生                        |
| CAD            | 冠状动脉疾病  | GWAS        | 全基因组相关研究                    |
| CARE           | 胆固醇与复发事件                                      | HAART       | 高度活性抗逆转录病毒治疗                |
| CETP           | 胆固醇酯转移蛋白                                      | HATS        | HDL 动脉粥样硬化治疗研究              |
| CHD            | 冠心病   | HbA1C       | 糖化血红蛋白                      |
| CIMT           | 颈动脉内膜中层厚度                                     | HeFH        | 杂合子型家族性高胆固醇血症               |
| CK             | 肌酸激酶  | HDL-C       | 高密度脂蛋白胆固醇                   |
| CKD            | 慢性肾病  | HF          | 心力衰竭                        |
| CTT            | 胆固醇治疗试验组协作组                                   | HHS         | 赫尔辛基心脏研究                    |
| CV             | 心血管   | HIV         | 人类免疫缺陷病毒                    |
| CVD            | 心血管疾病   | HMG-CoA     | 羟甲基戊二酰-辅酶 A                 |
| CYP            | 细胞色素 P450                                     | HPS         | 心脏保护研究                      |
| 4D             | 德国糖尿病透析                                       | HPS2-THRIVE | 心脏保护研究 2 - HDL 治疗以降低血管事件发生率 |
| DASH           | 阻止高血压的饮食策略                                    | HoFH        | 纯合子型家族性高胆固醇血症               |
| DGAT-2         | 二酰甘油酰基转移酶-2                                   | HTG         | 高甘油三酯血症                     |
| DHA            | 二十二碳六烯酸                                       | HR          | 风险比                         |
| DLCN           | 荷兰脂质临床网络                                      | hs-CRP      | 高敏 C 反应蛋白                   |

|                |                              |           |  |
|----------------|------------------------------|-----------|--|
| ICD            | 国际疾病分类                       | PUFA      | 多不饱和脂肪酸  |
| IDEAL          | 积极降血脂终点增量下降试验                | RAAS      | 肾素-血管紧张素-醛固酮系统                                     |
| IDL            | 中间密度脂蛋白                      | RCT       | 随机对照试验   |
| ILLUMINATE     | 旨在探索血脂水平对动脉粥样硬化事件影响的血脂水平管理研究 | REACH     | 减少动脉粥样硬化血栓形成实现持续健康                                 |
| IMPROVE-IT     | 结局指标的降低效应改善：国际葆至能疗效试验        | REDUCE-IT | EPA 干预减少心血管事件试验                                    |
| JUPITER        | 他汀类药物用于预防用药的依据：评估瑞舒伐他汀的干预性试验 | REVEAL    | 通过调脂作用的 Anacetrapib 效应 随机评价                        |
| KDIGO          | 肾脏疾病：改善总体结局                  | RR        | 相对风险   |
| LAL            | 溶酶体酸性脂肪酶                     | RYR       | 红曲米  |
| LCAT           | 卵磷脂胆固醇酰基转移酶                  | 4S        | 斯堪的纳维亚辛伐他汀生存研究                                     |
| LDL-C          | 低密度脂蛋白胆固醇                    | SALTIRE   | 苏格兰主动脉瓣狭窄与降血脂试验-对消退的影响                             |
| LDLR           | 低密度脂蛋白受体                     | SAGE      | 评估老年人群目标的研究  |
| LEAD           | 下肢动脉疾病                       | SCORE     | 系统冠状动脉风险评估   |
| LIPID          | 普伐他汀长期预防治疗缺血性疾病              | SEAS      | 辛伐他汀和依折麦布治疗动脉狭窄                                    |
| LPL            | 脂蛋白脂酶                        | SFA       | 饱和脂肪酸  |
| Lp             | 脂蛋白                          | SHARP     | 心脏和肾脏保护研究  |
| MetS           | 代谢综合征                        | SLE       | 系统性红斑狼疮  |
| MI             | 心肌梗死                         | SPARCL    | 积极降低胆固醇水平预防卒中                                      |
| MTP            | 微粒体甘油三酯转移蛋白                  | STEMI     | ST 段抬高型心肌梗死  |
| MUFA           | 单不饱和脂肪酸                      | STRENGTH  | 评估 Epanova 降低患有高甘油三酯血症的高 CV 风险患者中他汀类药物治疗后残留风险的结局研究 |
| NICE           | 国家卫生与临床优化研究所                 | TIA       | 短暂性脑缺血发作   |
| NNRTI          | 非核苷类逆转录酶抑制剂                  | TC        | 总胆固醇   |
| NNT            | 需要治疗患者数                      | T2DM      | 2 型糖尿病   |
| NPC1L1         | 尼曼-匹克 C1-样蛋白 1               | TG        | 甘油三酯   |
| NSTE-ACS       | 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征             | TNT       | 新靶标治疗  |
| NYHA           | 纽约心脏病协会                      | TRL       | 富甘油三酯脂蛋白   |
| PAD            | 外周动脉疾病                       | ULN       | 正常值上限  |
| PCI            | 经皮冠状动脉介入治疗                   | UMPIRE    | 使用多药制剂减少心血管事件                                      |
| PCSK9          | 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9                | VA-HIT    | 退伍军人事务部高密度脂蛋白干预试验                                  |
| PPAR- $\alpha$ | 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$       | VLDL      | 极低密度脂蛋白  |
| PROCAM         | 芒斯特前瞻性心血管研究                  | WHO       | 世界卫生组织   |
| PROSPER        | 普伐他汀用于老年高危人群的前瞻性研究           |           |  |



## 序言

本指南对起草时关于特定问题的所有可用证据进行了总结和评估，旨在帮助医务人员根据个体患者的具体病情选择最佳治疗策略，同时考虑对患者结局的影响，以及特定诊断或治疗策略的获益-风险比。本指南及建议应帮助医务人员在日常实践中的决策制定。但是，个体患者的最终治疗决策必须由责任医务人员与患者及其护理人员(视具体情况而定)讨论后制定。

近年来，欧洲心脏病学会(ESC)和欧洲动脉粥样硬化学会(EAS)，以及其他学会和团体已发布了大量的相关指南。考虑到对临床实践的影响，现已规定指南制定的质量标准，以便所有决策均向用户透明公开。起草和发布 ESC 指南的相关建议，请登陆 ESC 网站查询 (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>)。ESC 指南代表 ESC 对于特定课题的官方立场，并将定期更新。

该工作组成员由 ESC 选定，包括欧洲心血管预防和康复协会(EACPR)和 EAS 代表，此类人员能够代表此类病变患者医疗护理中所涉及的专业人员。选定该领域专家将对特定疾病基于 ESC 实践指南委员会(CPG)政策并获得 EAS 批准的治疗策略(包括诊断、治疗、预防和康复)相关的已发表证据进行综合审查。专家们已对诊断和治疗程序进行批判性评价，包括获益-风险比评估。同时还纳入了大型人群的预期健康结局估计数据(若存在相关数据)。权衡分析特定治疗策略建议的证据水平和强度，并根据预定义量表对这些建议进行分级，如表 1 和表 2 所示。

起草与评审组专家已提供所有可能视为产生实际利益冲突或潜在利益冲突源的关系的利益声明表。这些表格文件已汇编至同一文件内，请登陆 ESC 网站查询 (<http://www.escardio.org/guidelines>)。指南起草期间发生的任何利益声明变化都必须通知 ESC 和 EAS，并更新相应文件。该工作组的所有资金来源均由 ESC 和 EAS 提供，无任何其他医疗机构参与。

ESC CPG 负责监督和协调工作组、专家组或共识组之间的新指南起草工作。该委员会还负责监督这些指南的审批流程。ESC 指南将由 CPG 和外部专家(对于本指南，为 EAS 指定的专家)进行广泛评审。进行适当修订后，本指南已获得工作组中所有专家的一致认可。最终文件已获得 CPG 和 EAS 批准，并在欧洲心脏杂志和动脉粥样硬化杂志上发表。本指南是在认真考虑发表时的科学和医学知识及可用证据之后制定的。

ESC 和 EAS 指南的起草工作不仅仅包括整合最新研究成果，还应制定相关建议的教育工具及实施项目。为便于该指南的实施，还将生成袖珍式指南摘要、摘要幻灯片、重要信息宣传册、面向非转人员的摘要卡，以及适用于数字应用的电子版本等。这些版本指南均为简略版，因而若需要，相关人员应始终查询完整版本指南，本指南可通过登陆 ESC 网站免费获取。鼓励 ESC 的各全国学会认可、转译并实施所有 ESC 指南。由于有关数据已经证实充分应用本指南中的临床建议可能对疾病的转归产生有利影响，因此本指南还需要制定相应的实施项目。

需要进行相关检查和登记研究，以核实现实生活日常实践是否与本指南建议一致，从而完成临床研究、指南起草、传播及临床实践中应用之间的循环。

表 1 建议类别

| 建议类别  | 定义   | 应用建议  |
|-------|--|-------|
| I 级   | 相关证据提示特定治疗或操作有利、有用、有效，和/或就此达成普遍一致。         | 推荐/适用 |
| II 级  | 关于特定治疗或操作有用性/疗效的证据不一致和/或存在意见分歧。            |       |
| IIa 级 | 证据权重/意见支持有用性/疗效。                           | 应考虑   |
| IIb 级 | 证据/意见未能充分证明其有用性/疗效。                        | 可考虑   |
| III 级 | 相关证据提示特定治疗或操作无用/无效，部分情况下甚至可能有害，或者就此达成普遍一致。 | 不推荐   |

鼓励医务人员进行临床判断，以及制定和实施预防性、诊断性或治疗性医疗策略时充分考虑 ESC 和 EAS 指南。但是，在任何情况下，ESC 和 EAS 指南均不能凌驾于医务人员根据各患者的健康状况，以及与患者的护理人员(如合适和/或必要)讨论以制定合适、准确医疗决策的个体职责之上。此外，医务人员的职责还包括在开具处方时核实与药物和医疗器械相关的适用法律法规。

## 1 心血管疾病预防是什么？

### 1.1 定义和理论依据

在欧洲，每年有超过 400 万人死于心血管疾病(CVD)。在这些死亡病例中，女性(220 万[55%])所占比例高于男性(180 万[45%])，但在 65 岁之前，因 CVD 死亡的男性患者数要多于女性(490 000 例 vs 193 000 例)。<sup>1</sup> 预防策略定义为一系列协调行动集，包括群体水平或针对性个体水平，旨在消灭、消除或最小化 CV 疾病及其相关致残性的影响。尽管 CVD 的转归已有改善，但 CVD 仍然是导致死亡和发病的首要原因。许多患者在 CVD 事件首次发作时仍然存活，但存在较高的复发风险。此外，部分风险因素，尤其是糖尿病和肥胖的流行率可见升高。CVD 预防的重要性仍无可争辩，并且应从不同水平实施 CVD 预防：(i) 在普通人群中，通过推广健康生活方式习惯<sup>2</sup>；(ii) 个体水平，在存在中至高度 CVD 风险的患者或证实性 CVD 患者中，通过处理不健康生活方式(例如，低质量饮食、体力活动不足、吸烟等)和通过降低高水平的 CV 风险因素，例如，高血脂或血压水平。

表 2 证据水平

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| 证据水平 A | 数据源自多项随机临床试验或荟萃分析         |
| 证据水平 B | 数据源自单项随机临床试验或大型非随机试验      |
| 证据水平 C | 专家和/或小型研究、回顾性研究和登记研究的观点一致 |

预防策略可有效降低 CVD 的影响；消除健康危险习惯可能预防至少 80% 的 CVD，甚至预防 40% 的癌症，因而可对其他慢性疾病产生额外价值。<sup>3,4</sup>

### 1.2 联合工作组指南的制定

本指南代表欧洲工作组的循证一致意见，包括欧洲心脏病学会(ESC)和欧洲动脉粥样硬化学会(EAS)。

该工作组通过评价现有证据以及识别血脂异常预防管理中的知识空白制定相关建议，从而为临床实践中通过控制过高血脂水平方式的 CVD 预防行动提供指导。该工作组遵循指南制定的质量标准，相关内容可登陆 <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines> 查询。根据建议的类别(请参见表 1)和证据水平(请参见表 2)对其进行分级。



本文件面向医务人员，帮助后者与患者交流其 CV 风险，采取和维持健康生活方式以及提早修正风险因素的益处。此外，与世界卫生组织(WHO)2010 年非传染性疾病全球状况报告所述建议一致，本指南还可为医务人员提供重要工具，帮助推广最新干预策略，将这些策略纳入国家或区域预防框架，并将其应用至当地医疗服务。<sup>5</sup>

对于 CV 风险，应考虑终生策略。<sup>6</sup> 这意味着，除对于患有证实性 CVD 的患者和存在 CVD 高风险的患者改善生活方式习惯和降低风险因素水平外，也应鼓励各种年龄段的健康人群采取或维持健康的生活方式。医务人员在这方面的临床实践中发挥着重要作用。

### 1.3 预防策略的成本-效益

#### 框 1 关键信息

- 在许多情况下，CVD 预防策略均具有良好的成本-效益，无论是通过生活方式调整还是药物预防，包括群体策略和针对高危人群的行动。
- 成本-效益取决于多方面因素，包括基线 CV 风险、药物或其他干预治疗成本、理赔程序，以及预防策略的应用等。

CV = 心血管；CVD = 心血管疾病

2009 年，在欧洲，与 CVD 相关的医疗成本总计达 1060 亿欧元，约占欧盟(EU)总医疗预算的 9%。<sup>8</sup> 在美国，2010 至 2030 年期间，CVD 的直接年度成本预计将增加 3 倍。<sup>9</sup> 因此，CVD 给社会带来了沉重的经济负担，因而需要采取有效策略预防 CVD。目前对于采取联合策略改善群体 CV 健康(通常从儿童期开始)，以及采取改善 CV 健康的行动(对于存在 CVD 高风险或患有证实性 CVD 的患者)已达成共识。

尽管有很多研究评估 CVD 预防策略成本-效益并且从联合策略临床研究中获得了相关证据，但从随机对照试验(RCTs)中获得的数据相对稀少。<sup>7,10,11</sup> 成本-效益结果主要取决于目标人群的年龄、总体人群的 CVD 风险和干预治疗的成本等各因素。因此，在一个国家获得的结果可能并不适用于另一国家。此外，仿制药的引入等变化可对其成本-效益产生显著影响。<sup>12</sup> 总体而言，与药物治疗相比，从群体水平来看生活方式调整更具成本-效益(请参见表 3)。

表 3 实施健康生活方式的建议

| 建议                                   | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> | 参考 <sup>c</sup> |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 从群体水平考虑，意在实施健康生活方式的措施的成本-效益优于药物干预措施。 | IIa             | B               | 7               |

<sup>a</sup> 建议类别

<sup>b</sup> 证据水平

<sup>c</sup> 支持建议的参考文献

在过去 30 年间，超过半数的 CV 死亡率下降可归因于 CV 风险因素的群体水平变化，主要为胆固醇和血压水平及吸烟下降。<sup>13-16</sup> 这种有利趋势一定程度上被其他主要风险因素所抵消，例如，肥胖和 2 型糖尿病。<sup>13-16</sup> 人口老龄化也会促使 CVD 事件绝对数量增加。<sup>17</sup>

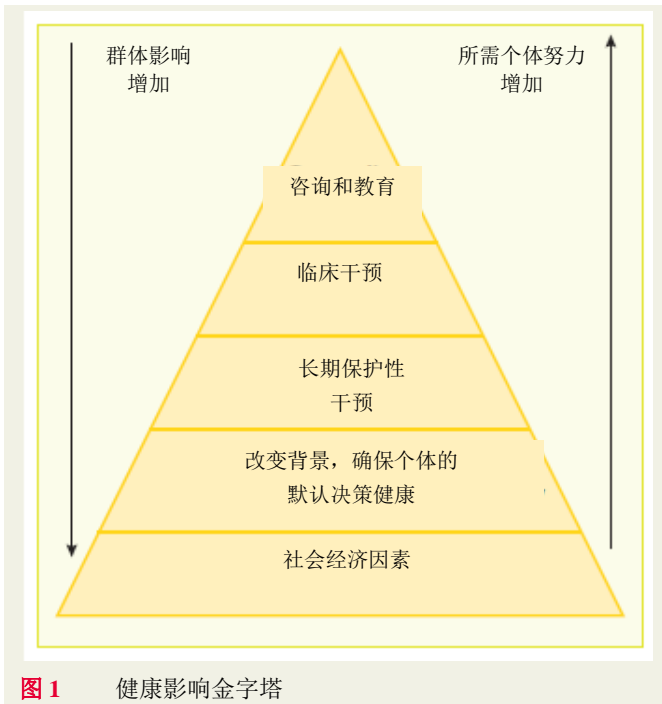
多项群体水平干预策略已证实可有效改变个体的生活方式，进而成功达到下述目标：意识并了解最近数十年间生活方式风险因素是如何诱发 CVD 的，进而必定会降低吸烟率和胆固醇水平。此外，推动健康生活方式的法律，例如，低盐摄入和禁烟令等在预防 CVD 方面具有良好的成本-效益。<sup>18-22</sup>

使用他汀类药物降低血胆固醇水平<sup>10,11,23-25</sup>，以及改善血压控制均具有良好的成本-效益。<sup>26,27</sup> 重要的是，在接受降脂药或降压药治疗的患者中，有相当一部分未能接受充分治疗或未能达到其治疗目标<sup>28,29</sup> 并带来不良临床和经济后果。<sup>30</sup> 旨在改善治疗依从性的强化措施也具有不错的成本-效益。<sup>31,32</sup>

有关数据提示，对于整个年龄 >55 岁的人群，包含多种 CV 药物的单个药丸(复方制剂)处方能够预防多达 80% 的 CVD 事件<sup>33</sup>，并且也具有良好的成本-效益。<sup>34</sup> 复方制剂的成本-效益部分可归因于治疗依从性改善，但药物组合方案对于目标人群是否大部分具有成本-效益仍有待评估。<sup>35</sup>

大量证据已量化与健康影响相关的相对努力和成本。这些努力可通过健康影响金字塔(如图 1 所示)描述；对人群影响最广的干预策略代表金字塔的底端，而显著的个体努力位于金字塔顶端。<sup>36</sup>

已在各种背景下计算 CVD 预防的成本-效益。根据 WHO 的数据，在所有国家和地区，政策和环境变化可降低 CVD 风险，相应成本 <1 美元/人-年，而个体水平干预策略的成本明显更高。<sup>37</sup> 据国家卫生与临床优化研究所(NICE)报告估计，英国国家项目每使群体 CV 风险降低 1%，可预防 25,000 例 CVD 病例，每年节省 4000 万欧元。<sup>38</sup> 仅仅是适当的风险因素降低，即可将冠状动脉疾病(CAD)死亡率减半<sup>39</sup>；有关数据表明，单单 8 种膳食优先策略即可将 CVD 死亡率减半。<sup>40</sup>



目前一致认为，应针对金字塔的所有层级，但重点应集中于第二层。以降低健康影响金字塔层级为目标亦可以解决 CV 健康中的社会经济因素的影响；尽管最近数十年中 CVD 治疗可见大幅改善，但此类影响尚未消除。<sup>9,10</sup>

## 框 2 证据空白

- 大多数成本-效益研究依赖于模拟。需要提供更多数据，尤其是源自随机对照试验的数据。
- 复方制剂用于一级预防的有效性尚有待研究。

## 2. 总心血管风险

### 2.1 总心血管风险评估

在这些指南中，CV 风险意指个体在特定时期内出现致死性或非致死性动脉粥样硬化性 CV 事件的可能性。

#### 2.1.1 评估总心血管疾病风险的理论依据

所有关于临床实践中 CVD 预防的现行指南均建议评估总 CAD 或 CV 风险，因为动脉粥样硬化性 CVD 通常是多种风险因素所致的产物，因而特定个体中 CVD 的预防策略应根据其总 CV 风险而定：风险越高，应采取的行动强度越大。

目前已有多样风险评估系统可供使用，并且已对其进行综合审查，包括不同 Framingham 模型<sup>41</sup>、系统冠状动脉风险评估 (SCORE)<sup>42</sup>、ASSIGN(基于苏格兰校际指南网络的 CV 风险评估模型)<sup>43</sup>、Q-风险<sup>44</sup>、芒斯特前瞻性心血管研究(PROCAM)<sup>45</sup>、Reynolds<sup>46,47</sup>、CUORE<sup>48</sup>、汇总队列方程<sup>49</sup>和 Globorisk。<sup>50</sup> 大多数指南使用了其中一套风险评估系统。<sup>50-52</sup>

SCORE 系统的优势之一在于该系统可通过对 CVD 死亡率和风险因素流行率的长期变化校正，对不同人群中的应用重新校准。下列国家存在相应的特定国家校准版本：比利时、塞浦路斯、捷克、德国、希腊、波兰、斯洛伐克、西班牙、瑞士和瑞典。下列国家存在相应的特定国家电子版本：波黑、克罗地亚、爱沙尼亚、法国、罗马尼亚、俄罗斯和土耳其(可登陆 <http://www.heartscore.org> 查询)。其他风险评估系统亦可进行重新校准，但相较于总体事件，对于死亡的评估过程更轻松。欧洲临床实践 CVD 预防指南(2012 年版)<sup>6</sup> 建议使用 SCORE 系统，因为该系统是基于大型、代表性欧洲队列数据集。

SCORE 等风险图表拟用于帮助无证实性 CVD 的表观健康人群的风险评估。出现急性冠脉综合征(ACS)或卒中等临床事件的患者发生进一步事件的风险极高，故而自动符合风险因素评估和管理的资格(请参见表 6)。

这些指南中制定的简单风险评估原则定义如下：

(1) 符合下列条件的人群：

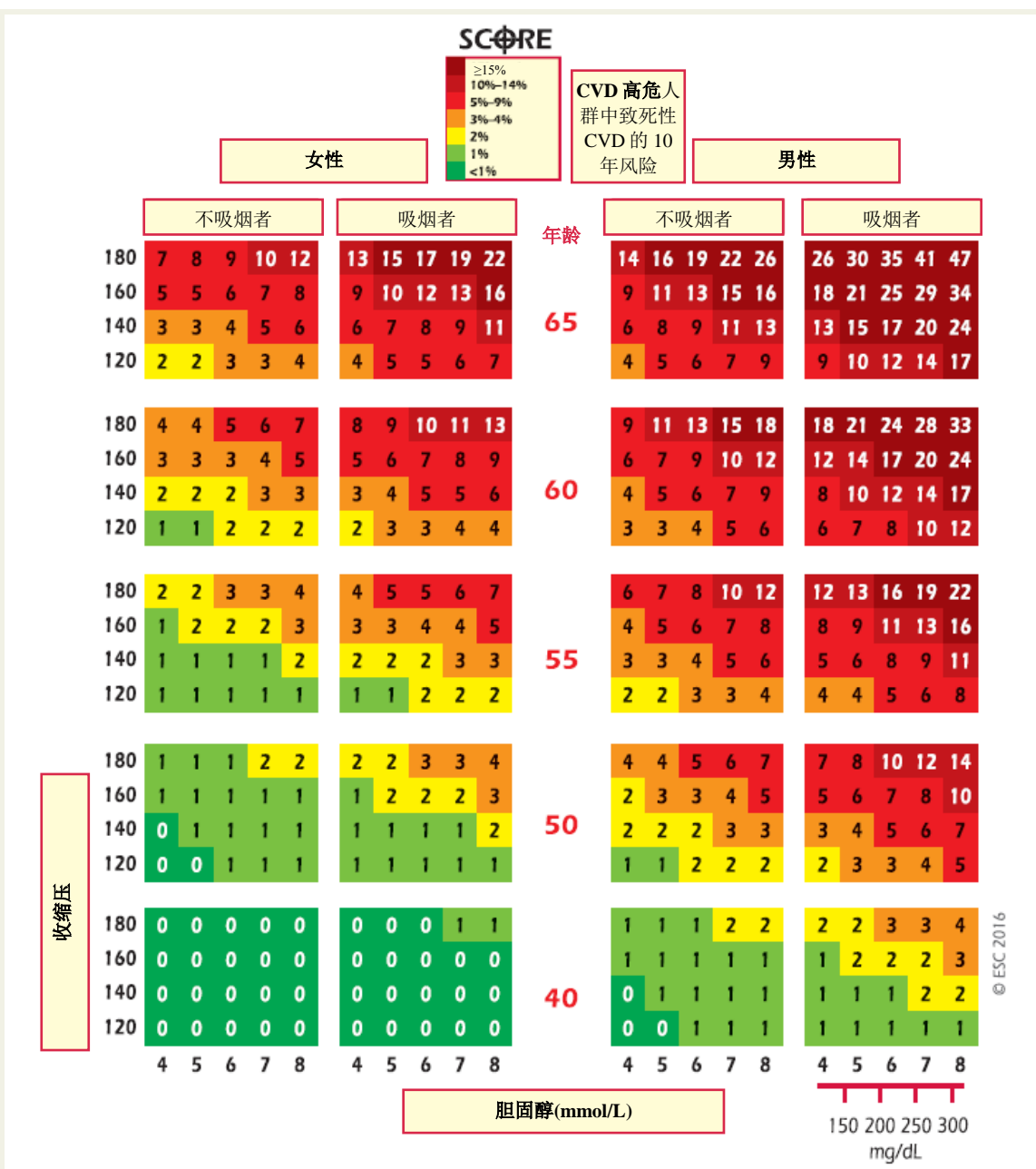
- 患有证实性 CVD
- 患有 1 型或 2 型糖尿病
- 个体风险因素处于极高水平
- 患有慢性肾病(CKD)(请参见第 9.9 节)

自动识别为极高或高总 CV 风险。此类患者无需使用风险评估模型，但均需要积极管理所有风险因素。

(2) 对于所有其他人群，建议使用 SCORE 等风险评估系统来评估总 CV 风险，因为许多个体存在多种风险因素，而这些风险因素一起可能导致非预期的高水平总 CV 风险。

SCORE 系统对首次致死性动脉粥样硬化事件的 10 年累积风险进行了评估，无论是心脏病发作、卒中，还是其他闭塞性动脉疾病，包括心源性猝死。对于欧洲高危和地位地区，已生成相应的风险评估图表(如图 2 和图 3 所示)。纳入了所有与动脉粥样硬化引起的血管源性死亡相关的国际疾病分类(ICE)编码。部分其他系统仅评估 CAD 风险。

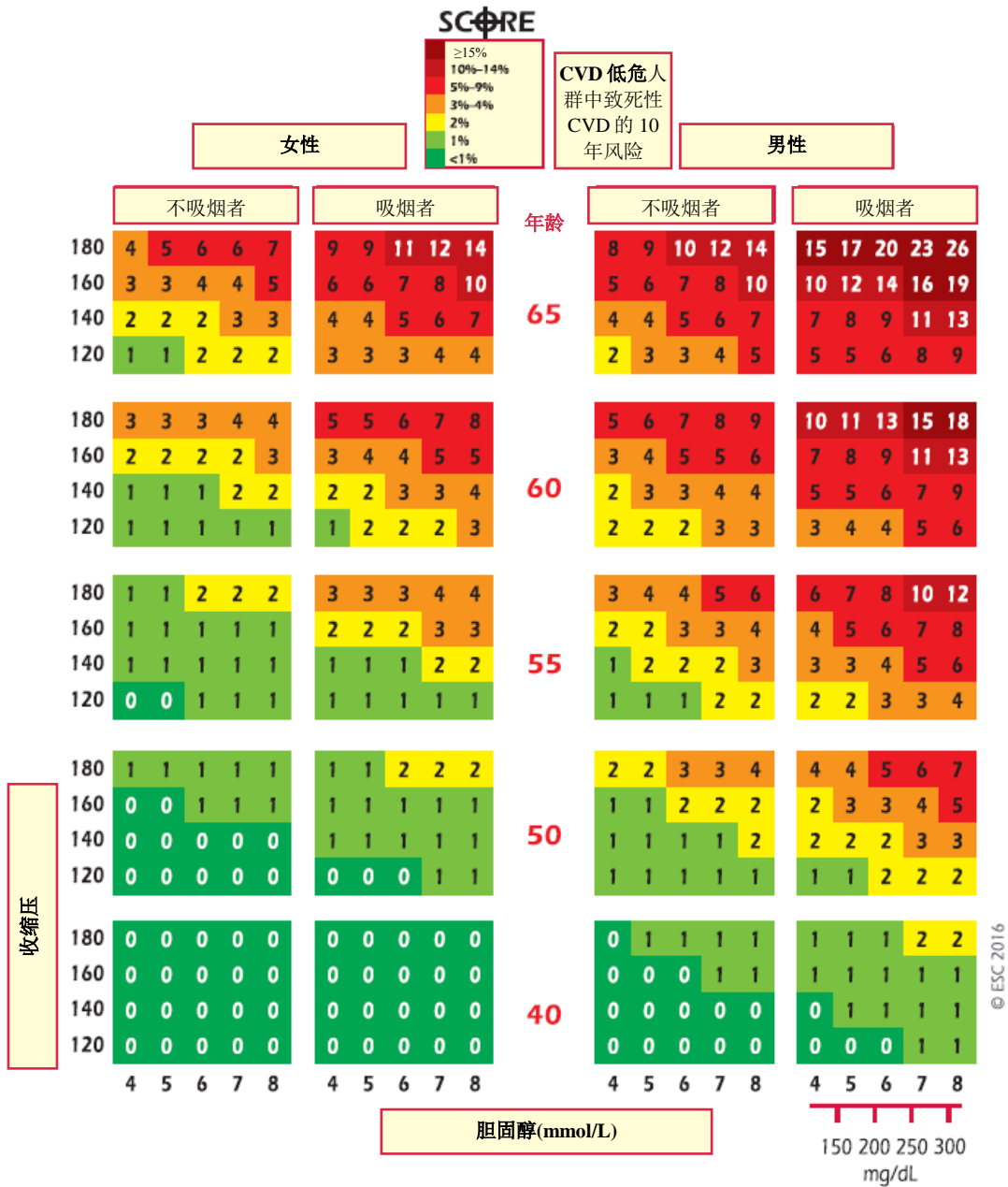
保留评估致死性 vs 总致死性+非致死性事件的系统的原因在于非致死性事件是取决于其定义、诊断检查的发展和确证方法；所有这些方面均可能发生变化，进而导致在将致死性事件转换为总事件时的转换倍数存在极高的变异性。



**图 2 SCORE 图表：**基于下列风险因素，CVD 高危人群中致死性心血管疾病(CVD)的 10 年风险：年龄、性别、吸烟、收缩压和总胆固醇。为便于将致死性 CVD 风险转换为总(致死性+非致死性)有害 CVD 风险，将前者乘以 3(男)或 4(女)即可，而老年人群中的风险稍低。注：本 SCORE 图表适用于无显性 CVD、糖尿病、慢性肾病、家族性高胆固醇血症或个体风险因素处于极高水平的人群，因为此类人群已视为高危人群并需要接受强化风险因素建议。

此外，与基于死亡的图表相比，总不良事件图表无法轻松进行重新校准，以适应不同人群。

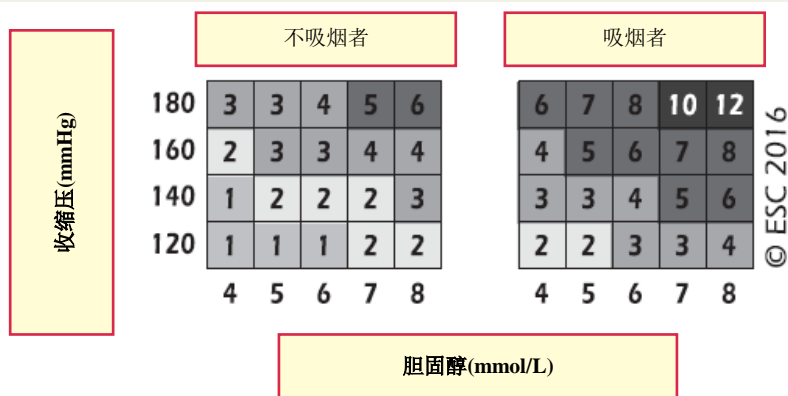
自然地，总死亡和非致死性事件风险越高，临床医生越会频繁要求对其进行量化评估。



**图 3 SCORE 图表：**基于下列风险因素，CVD 低危人群中致死性心血管疾病(CVD)的 10 年风险：年龄、性别、吸烟、收缩压和总胆固醇。为便于将致死性 CVD 风险转换为总(致死性+非致死性)有害 CVD 风险，将前者乘以 3(男)或 4(女)即可，而老年人群中的风险稍低。注：本 SCORE 图表适用于无显性 CVD、糖尿病、慢性肾病、家族性高胆固醇血症或个体风险因素处于极高水平的人群，因为此类人群已视为高危人群并需要接受强化风险因素建议。

SCORE 数据提示，男性中总 CVD 事件风险约为致死性 CVD 风险的 3 倍，因而 5% 的 SCORE 风险可理解为 CVD 风险约占总(致死性+非致死性)有害 CVD 终点的 15%，女性中的倍数约为 4 倍，而老年人群中的倍数更低。

临床医生通常会搜寻触发特定干预治疗的阈值，但这存在疑问，因为风险是持续存在的，而有时可能并无具体阈值，例如，药物为自动指示的情况。



**图 4 10 年心血管死亡的相对风险图表。** 请注意，本图表所示为相对风险，而非绝对风险。这些风险为相对于左下部 1 的风险。因此，位于右上框内的个体的相对风险是位于左下框个体风险的 12 倍。

该情况适用于所有连续性风险因素，例如，血浆胆固醇或收缩压。因此，本文件中提出的这些目标即反映该理念。

风险因素处于高水平的年轻人群中存在一特殊相关问题：低绝对风险可能提示需进行强化生活方式调整的极高水平相对风险。为刺激年轻人群不延迟转变不健康生活方式的时间，相对风险评估(以说明生活方式调整可能显著降低相对风险)可能会有所帮助(如图 4 所示)。

对于年轻人群，解决该问题的另一策略是使用 CV 风险年龄。存在多种 CV 风险因素的个体的风险年龄系指存在相同水平风险但风险因素在理想水平的个体的年龄。因此，40 岁高危患者的风险年龄可能≥60 岁。风险年龄能够以直观、易于理解的方式描绘 CVD 绝对风险低但相对风险高的年轻人群若为采取预防措施，很可能发生的预期寿命缩短。风险年龄可通过查看 SCORE 图表的方法直观评估(如图 5 所示)。在该图表中，通过将风险水平与理想风险因素水平的个体比较的方法来计算风险年龄；理想风险因素水平的个体系指不吸烟、总胆固醇为 4 mmol/L (155 mg/dL)且收缩压为 120 mmHg 的个体。在最新版 HeartScore 中，还将自动计算风险年龄(<http://www.HeartScore.org>)。

有关数据已经表明，风险年龄与所使用的 CV 终点无关<sup>51,52</sup>，后者忽视了是否根据 CVD 死亡或更具吸引力但可靠性稍低的终点(总 CVD 事件)来选择风险评估系统。风险年龄可用于任何人群，不论基线风险或死亡长期变化情况如何，从而可避免重新校准需求。目前，建议使用风险年龄帮助表达风险，尤其是对于绝对风险低但相对风险高的年轻人群。目前不建议根据风险年龄制定基础治疗决策。

终生风险是另一种描绘可能适用于年轻人群中风险因素影响的策略。<sup>53</sup>

风险因素的负荷越大，终生风险就越高。利用该策略可生成年轻人群因长时间暴露的高风险图。因此，相比于指导治疗而言，该策略作为风险描述方法的有用性更高，因为治疗试验系基于固定的随访期，而非终生风险进行，因而此类策略很可能导致年轻人群中药物使用过量。

另一问题与老年人群有关。在部分年龄类别中，仅基于年龄(和性别)时，大多数人尤其是男性中的估计 CV 死亡风险超过了 5-10%水平，即便当其他 CV 风险因素水平相对较低时亦是如此。这可能导致老年人群中药物使用过量，故而临床医生应对此进行认真评估。近期研究结果已经表明，β 系数会随着年龄的增长而变化，并且还已表明 SCORE 会过高估计老年人群中的风险。<sup>54</sup> 本文纳入了 65 岁以上受试者的描述图表。尽管此类患者可从戒烟和控制高血压与高脂血症中获益，但在进行临床判断时仍需避免过度用药所产生的副作用。

总胆固醇(TC)和 TC：高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)比率均有 SCORE 图表可供使用。但是，针对 SCORE 数据库的后续研究已经表明，若相对于比率而言，将 HDL-C 作为单独变量输入可能会提高其对风险评估的贡献度。例如，根据 SCORE 胆固醇图表，HDL-C 能够对所有水平风险产生修正作用。<sup>55</sup> 此外，该效应见于所有性别和所有年龄组，包括老年女性。这对于刚刚低于强化风险修正的 5% 阈值的风险水平尤其重要；许多受试者若 HDL-C 水平较低则符合进行强化建议的标准。包含 HDL-C 的图表请登陆 ESC 网站查询(<http://www.escardio.org/guidelines>)。HDL-C 对风险评估的附加影响，如图 6 和图 7 所示。在这些图表中，HDL-C 为分类使用。已持续修正 SCORE 电子版-HeartScore(<http://www.heartscore.org>)并纳入 HDL-C，此版本的效果更佳；我们建议在评估时使用该版本，以便提高风险评估的准确性。



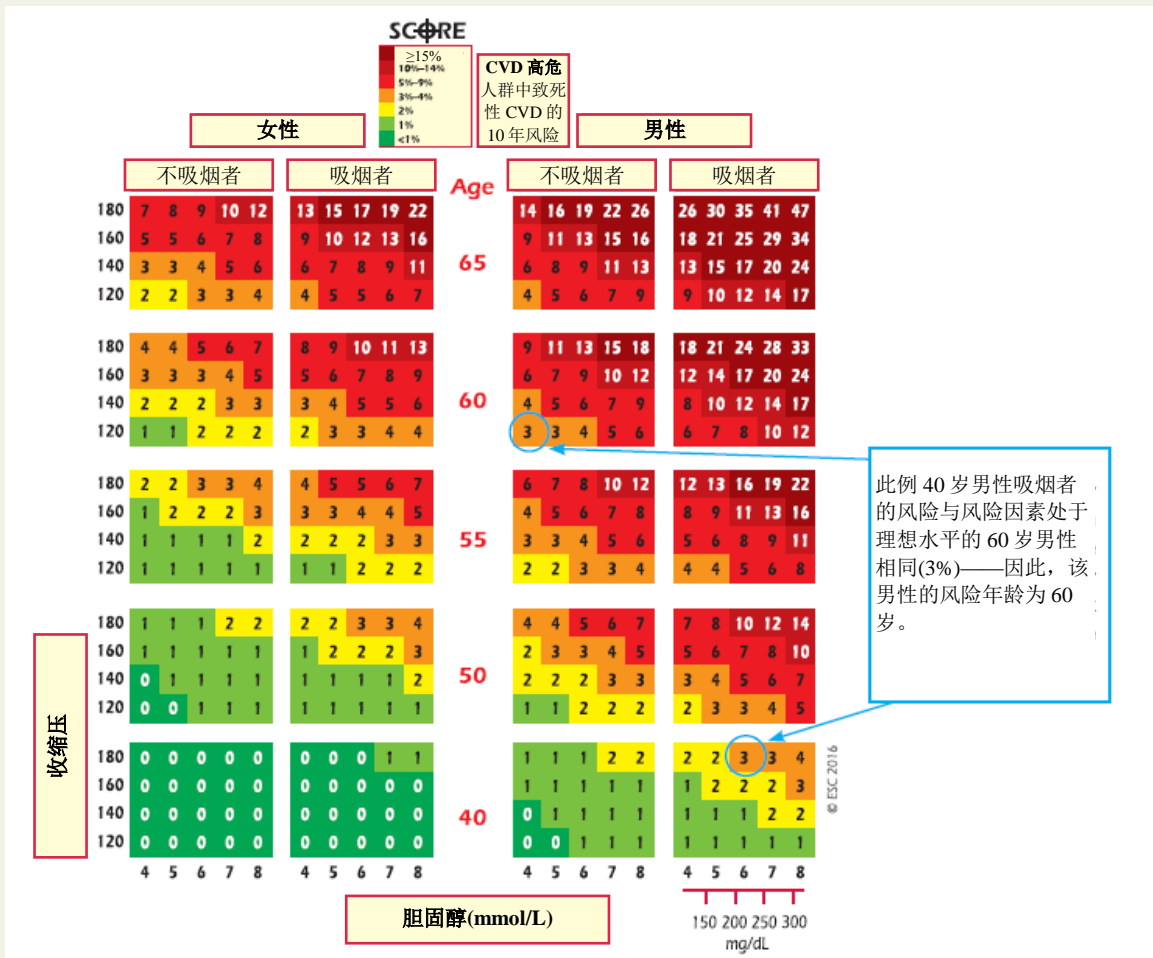


图 5 风险年龄概念图解

总体而言, HDL-C 在修正风险评估方面的作用适度但有效, 56 但这并非普遍现象, 因为其作用在部分低危人群中可能无法观察到, 尤其是在平均 HDL-C 水平相对偏高的人群中。57

2.1.2 如何使用风险评估图表

对于欧洲国家, 以及相关心脏病学会隶属于 ESC 的国家, 下列国家应考虑使用低危图表: 奥地利、比利时、塞浦路斯、捷克、丹麦、芬兰、法国、德国、希腊、冰岛、爱尔兰、以色列、意大利、卢森堡、马耳他、荷兰、挪威、葡萄牙、圣马力诺、斯洛文尼亚、西班牙、瑞典、瑞士和英国等。尽管任何阈值设定较为主观且存在争议, 但在这些指南中, 将某个国家成为‘低危’的阈值系基于年龄校正 2012 年 CVD 死亡率 (<225/100,000 [ 男 ] 和 <175/100,000 [ 女 ]) (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>)。

对于所有其他国家, 应考虑使用高危图表。其中, 部分国家为极高危, 使用高危图表可能会低估这些国家的风险。根据 2012 年 WHO 统计数据, 下列国家的 CVD 死亡率是低危国家阈值的 2 倍以上

(<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>): ≥450/100,000(男)或≥350/100,000(女)(阿尔巴尼亚、阿尔及利亚、亚美尼亚、阿塞拜疆、白俄罗斯、保加利亚、埃及、格鲁吉亚、哈萨克斯坦、吉尔吉斯斯坦、拉脱维亚、马其顿、摩尔多瓦、俄罗斯、叙利亚、塔吉克斯坦、土库曼斯坦、乌克兰和乌兹别克斯坦等)。其余高危国家包括波黑、克罗地亚、爱沙尼亚、匈牙利、立陶宛、黑山、摩洛哥、波兰、罗马尼亚、塞尔维亚、斯洛伐克、突尼斯和土耳其等。请注意, 部分国家已进行全国性重新校准, 以便考虑死亡和风险因素分布的时间趋势。此类图表很可能代表当前风险水平更佳。



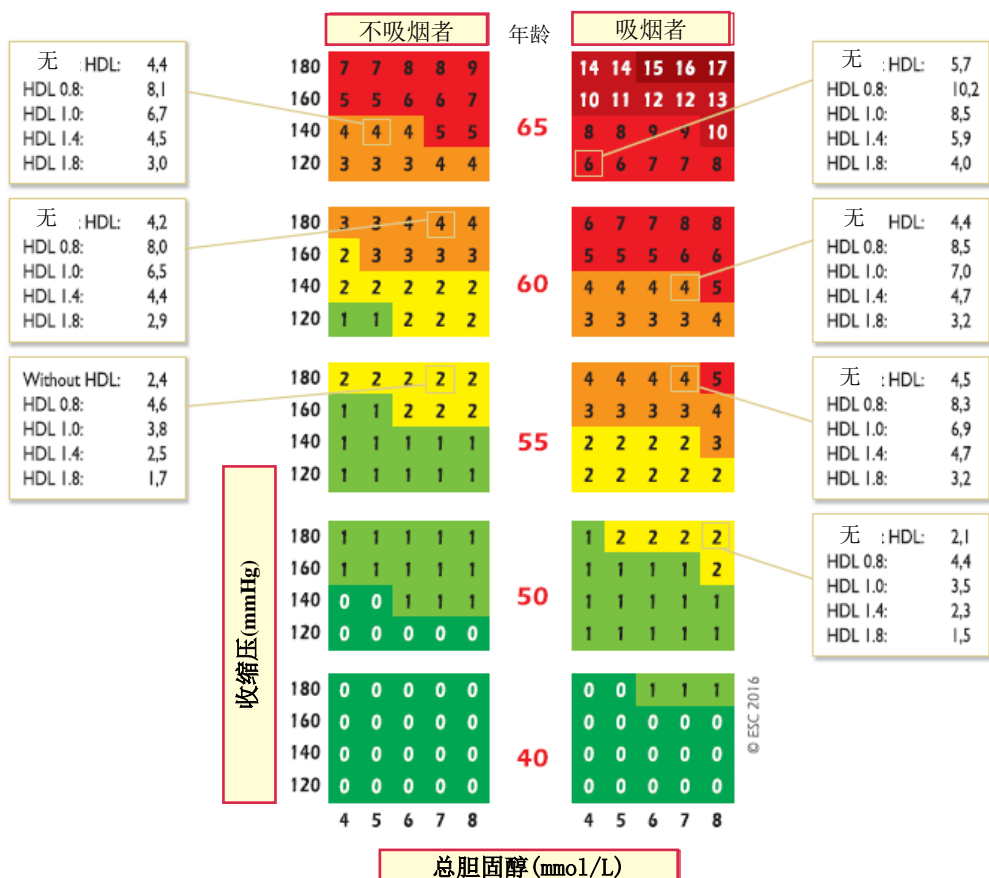


图 6 心血管疾病高危人群中女性的风险函数(不含高密度脂蛋白胆固醇[HDL-C]), 并纳入了不同水平 HDL-C 时相应评估风险的示例。

**框 3 如何使用风险评估图表**

为便于评估个体 CVD 死亡的 10 年风险, 请通过下表查找其性别、吸烟状态和年龄。在本表中, 选择最接近该个体血压和 TC 的条框。当个体进入下一个年龄类别时, 需要将风险评估结果往上调整一个级别。

若已知, 治疗前首先根据 TC 和收缩压水平进行风险评估。治疗时间越长, 疗效越高, 风险降低幅度就越大, 但一般而言, 其降低幅度不会超过基线风险的约 1/3。例如, 对于使用降压药治疗但治疗前血压未知的患者, 若总 CV SCORE 风险为 6%, 则治疗前总 CV 风险可能为已达到 9%。

对于低危人群, 应提供建议维持其低危状态。若无普遍适用的阈值, 建议的强度应根据风险的升高而增加。

考虑到风险降低与随机对照试验结果(一般可改善获益的评估结果)之间存在一定的时滞, 这些图表可用于为风险因素降低效应提供一定指示。一般而言, 戒烟患者能够快速将其累积风险减半。

**框 4 限定词**

这些图表可帮助进行风险评估和管理, 但在解读时必须考虑临床医生的认知和经验, 以及患者在检查前患有 CVD 的可能性。

在 CVD 死亡率下降的国家, 其风险可能存在高估; 而在死亡率升高的国家, 其风险可能存在低估; 这些均可通过重新校准的方法进行处理([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org))。

女性中的评估风险似乎要低于男性。但是, 仅女性中的风险可延迟; 60 岁女性的风险与 50 岁男性相似。最终, 因 CVD 死亡的女性数量多于男性。

即便绝对风险水平较低, 年轻人群中的相对风险仍可能非预期地偏高。相对风险图表(如图 4 所示)和估计风险年龄(如图 5 所示)可能有助于识别此类患者并为其提供指导。

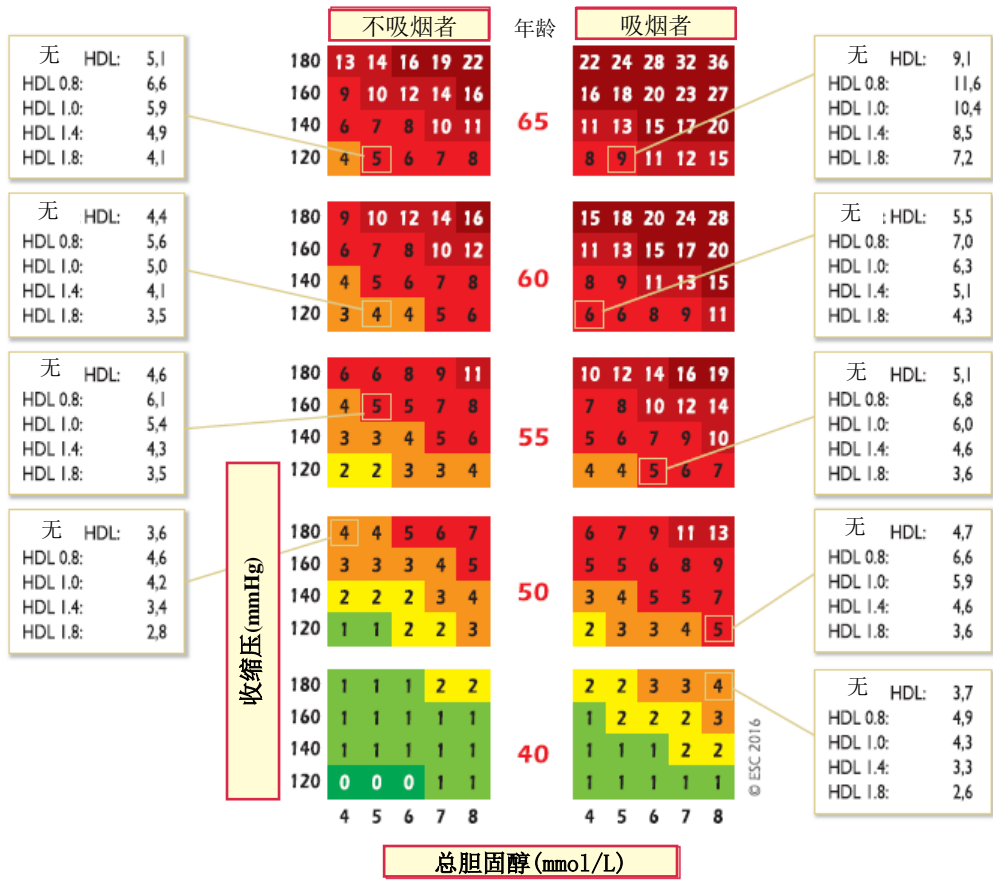


图 7 心血管疾病高危人群中男性的风险函数(不含高密度脂蛋白胆固醇[HDL-C]), 并纳入了不同水平 HDL-C 时相应评估风险的示例。

**框 5 SCORE 风险的修正因子**

|                                |
|--------------------------------|
| 社会剥夺—多种 CVD 诱因的源头              |
| 肥胖和向心性肥胖(衡量指标分别为体重指数和腰围)       |
| 缺乏体力活动                         |
| 社会心理压力, 包括生命衰竭                 |
| 早期 CVD 家族史(男: <55 岁; 女: <60 岁) |
| 自身免疫和其他炎性疾病                    |
| 严重精神疾病                         |
| 人类免疫缺陷病毒(HIV)感染治疗              |
| 心房颤动                           |
| 左心室肥大                          |
| 慢性肾病                           |
| 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征                   |

社会剥夺和社会心理压力可能促使风险升高。<sup>57</sup> 对于中危人群, 包括代谢因素在内的其他因素也可能改善其风险分类, 例如, 载脂蛋白 B(apoB)升高、脂蛋白(a)(Lp(a))升高、甘油三酯(TGs)升高或高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)或存在蛋白尿等。许多其他生物标志物也可能与 CVD 风险升高有关, 但其中极少数已证实会导致可察觉的重新分类。在存在亚临床动脉粥样硬化性血管损伤(经冠状动脉钙化[CAC]、踝-肱指数[ABI]、脉搏速度或颈动脉超声检测)异常标志物的无症状人群中, 总 CV 风险亦高于 SCORE 图表中提示的风险。比较这些标志物的研究结果表明, CAC 的重新分类能力最佳。<sup>58-60</sup>

需重新分类的受试者为归类为 CV 中危组的受试者。因此, 此类人群关注的重点应为使用方法检测这些标志物(IIa 类, 证据水平 B)。

**框 6 关键信息**

在表观健康的人群中，CVD 风险大多是多种风险因素相互作用的结果。此为总 CV 风险评估和管理的基础。

对于 40 岁以上男性和 50 岁以上女性或绝经后女性，应考虑进行风险因素筛查，包括血脂状况。

SCORE 等风险评估系统可帮助制定合乎逻辑的管理策略，并且可能有助于避免治疗不足或过度治疗。

声明自己存在高或极高 CVD 风险的特定人群无需进行风险评估，并应采取相关措施处理所有风险因素。

这一点适用于证实性 CVD、糖尿病或 CKD 患者。

所有风险评估系统均相对粗糙，故而在作出相关声明时需注意。

其他影响风险的因素可在电子风险评估系统中进行调整，例如，HeartScore ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org))。

总风险评估策略的灵活度更高——如果仅一项风险因素无法达到完美效果，仍可通过努力尝试其他风险因素的方法来降低风险。

使用时应将这些标志物视为总 CV 风险修饰因子的阈值包括 CAC 评分>400 Agatston 单位、ABI <0.9 或>1.40，主动脉脉搏速度 10 m/s，以及颈动脉超声提示斑块存在。HDL-C 或 apoA1 升高，以及长寿家族史等部分因素也可能降低风险。

## 2.2 风险水平

总 CV 风险评估应持续进行。用于定义高危的阈值一定程度上较为主观，并且是基于临床试验中已证实明显益处的风险水平。在临床实践中，必须结合当地医疗与健康保险系统考虑这些实际问题。不仅应识别并处理高危人群，中危人群还应接受关于生活方式调整方面的专业建议；部分情况下，还需要给予药物治疗来控制血脂。

在这些受试者中，我们能够

- 防止总 CV 风险进一步升高；
- 提高对 CV 风险威胁的意识；
- 改善风险交流；以及
- 推动一级预防努力。

对于低危人群，应提供建议帮助其维持该低危状态。因此，预防措施的程度应根据患者的总 CV 风险制定。总 CV 风险的最强驱动因子是年龄，可视为风险因素的‘暴露时间’。这就引发了关于高危国家大多数吸烟的老年患者可能适宜接受降脂治疗的问题，即便这些患者的血压水平仍在理想范围内。

临床医生强烈建议在为老年患者制定治疗策略时运用临床判断，并坚定承诺采纳生活方式调整策略，例如，第一时间戒烟。

基于上述考虑，个体的总 CV 风险水平可分类如下(请参见表 4)。

**表 4 风险分类**

|     |   |
|-----|---|
| 极高危 | 符合以下任何一种情况的受试者： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 证实性心血管疾病(CVD)，临床证实或影像学检查明确证实。证实性 CVD，包括既往心肌梗死(MI)、急性冠脉综合征(ACS)、冠状动脉血运重建术(经皮冠状动脉介入治疗[PCI]、冠状动脉旁路移植术[CABG])和其他动脉血运重建术、卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)和外周动脉疾病(PAD)等。影像学检查提示明确的证实性 CVD 系指已证实显著诱发临床事件的检查结果，例如，冠状动脉造影或颈动脉超声提示显著斑块。</li> <li>• DM 伴靶器官损伤(例如，蛋白尿)或伴重大风险因素(例如，吸烟、高血压后血脂异常)。</li> <li>• 重度 CKD(GFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)。</li> <li>• 致死性 CVD 10 年风险的估算 SCORE ≥10%。</li> </ul> |
| 高危  | 符合下列情况的受试者： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 单个风险因素显著升高，尤其是胆固醇&gt;8 mmol/L(&gt;310 mg/dL)(例如，家族性高胆固醇血症)或 BP≥180/110 mmHg。</li> <li>• 大多数其他 DM 患者(部分患有 1 型糖尿病的年轻患者可能为低危或中危)。</li> <li>• 中度 CKD(GFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)。</li> <li>• 致死性 CVD 10 年风险的估算 SCORE ≥5%和&lt;10%。</li> </ul>  |
| 中危  | 致死性 CVD 10 年风险的 SCORE≥1%和<5%。   |
| 低危  | 致死性 CVD 10 年风险的 SCORE<1%。   |

ACS = 急性冠脉综合征；AMI= 急性心肌梗死；BP = 血压；CKD = 慢性肾病；DM = 糖尿病；GFR = 肾小球滤过率；PAD = 外周动脉疾病；SCORE = 系统冠状动脉风险估计；TIA = 短暂性脑缺血发作

### 2.2.1 风险干预策略

表 5 所示为基于总 CV 风险和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的干预策略。该分级策略系基于多项荟萃风险和个体 RCTs 的证据；这些证据提示，降低 TC 和 LDL-C 水平后，CVD 风险可见一致性分层下降。<sup>61-71</sup> 这些试验结果一致表明，初始 LDL-C 水平越高，风险的绝对降幅就越大，而相对风险降低在任何特定基线 LDL-C 水平上仍保持稳定。个体药物治疗建议，请参见第 6 节。

表 5 基于总心血管风险与低密度脂蛋白胆固醇水平的干预策略

| 总 CV 风险(SCORE)<br>%              | LDL-C 水平                            |                                      |                                       |                                       |                           |
|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
|                                  | <70 mg/dL<br><1.8 mmol/L            | 70 - <100 mg/dL<br>1.8 - <2.6 mmol/L | 100 - <155 mg/dL<br>2.6 - <4.0 mmol/L | 155 - <190 mg/dL<br>4.0 - <4.9 mmol/L | ≥190 mg/dL<br>≥4.9 mmol/L |
| <1                               | 无降脂干预                               | 无降脂干预                                | 无降脂干预                                 | 无降脂干预                                 | 生活方式干预, 若无法控制, 则考虑药物干预    |
| 类别 <sup>a</sup> /水平 <sup>b</sup> | I/C                                 | I/C                                  | I/C                                   | I/C                                   | IIa/A                     |
| ≥1 - <5                          | 无降脂干预                               | 无降脂干预                                | 生活方式干预, 若无法控制, 则考虑药物干预                | 生活方式干预, 若无法控制, 则考虑药物干预                | 生活方式干预, 若无法控制, 则考虑药物干预    |
| 类别 <sup>a</sup> /水平 <sup>b</sup> | I/C                                 | I/C                                  | IIa/A                                 | IIa/A                                 | I/A                       |
| ≥5 - <10, 或高危                    | 无降脂干预                               | 生活方式干预, 若无法控制, 则考虑药物干预               | 生活方式干预与合并用药干预                         | 生活方式干预与合并用药干预                         | 生活方式干预与合并用药干预             |
| 类别 <sup>a</sup> /水平 <sup>b</sup> | IIa/A                               | IIa/A                                | IIa/A                                 | I/A                                   | I/A                       |
| ≥10 或极高危                         | 生活方式干预, 若无法控制, 则考虑药物干预 <sup>c</sup> | 生活方式干预与合并用药干预                        | 生活方式干预与合并用药干预                         | 生活方式干预与合并用药干预                         | 生活方式干预与合并用药干预             |
| 类别 <sup>a</sup> /水平 <sup>b</sup> | IIa/A                               | IIa/A                                | I/A                                   | I/A                                   | I/A                       |

CV = 心血管; LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇; SCORE = 系统冠状动脉风险评估

<sup>a</sup> 建议类别

<sup>b</sup> 证据水平

<sup>c</sup> 对于心肌梗死患者, 可考虑给予他汀类药物, 而不论其总胆固醇水平如何。

表 6 风险评估建议

| 建议  | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> |
|---|-----------------|-----------------|
| 对于无 CVD、糖尿病、CKD 或家族性高胆固醇血症证据的 40 岁以上无症状性成人, 建议使用 SCORE 等风险评估系统评估总风险。                      | I               | C               |
| 高危和极高危个体可根据证实性 CVD、糖尿病、中至重度肾脏疾病、极高水平个体风险因素、家族性高胆固醇血症或高 SCORE 风险检测, 并且对于所有风险因素的强化建议具有高优先级。 | I               | C               |

CVD = 心血管疾病; SCORE = 系统冠状动脉风险评估

<sup>a</sup> 建议类别

<sup>b</sup> 证据水平

### 3. 实验室血脂和载脂蛋白参数评估

血脂异常筛查通常适用于具有 CVD 临床表现的受试者、伴有 CVD 风险升高的临床状况, 以及任何考虑风险因素筛查的时候。在多种临床状况下, 血脂异常均可能增加发生 CVD 的风险。类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)和银屑病等自身免疫性慢性炎症性疾病均可能增加 CV 风险和诱发血脂异常。此外, 妊娠期糖尿病或高血压为女性中的风险指标, 而男性中的风险指标为勃起功能障碍。CKD 患者也存在 CKD 事件的高风险, 故而应进行血脂异常筛查。应观察是否存在遗传性血脂异常的临床表现, 包括黄瘤、黄斑瘤、早期角膜弓(<45 岁)等, 因为这些可能提示存在重度脂蛋白异常, 尤其是家族性高胆固醇血症(FH), 而后者是与早期 CVD 相关的最常见单基因性疾病。

抗逆转录病毒治疗可能会加速动脉粥样硬化过程。血脂异常筛查还适用于患有外周动脉疾病(PAD), 或颈动脉内膜中层厚度(CIMT)或颈动脉斑块增加的患者。

对于所有年龄≥40 岁的成年男性, 以及年龄≥50 岁的女性或绝经后女性, 应考虑进行血脂异常筛查, 尤其是在存在其他风险因素的情况下(请参见第 2.2 节)。这一点同样适用于重度血脂异常患者后代的筛查, 若受到影响, 应在专业诊所中对其进行随访。与此类似, 建议对早期 CVD 患者家庭成员进行显著脂蛋白异常筛查(请参见第 10 节)(表 7)。

**表 7 心血管疾病风险评估中的血脂分析建议**

| 建议   | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> |
|--|-----------------|-----------------|
| 通过 SCORE 系统, 使用 TC 评估总 CV 风险。  | I               | C               |
| 建议使用 LDL-C 作为主要血脂分析参数, 以便进行筛选、风险评估、诊断和治疗。HDL-C 是显著的独立风险因素, 建议用于 HeartScore 算法。 | I               | C               |
| TG 可为风险信息提供补充, 故适用于风险评估。   | I               | C               |
| 非 HDL-C 是显著的独立风险因素并应视为风险指标, 尤其是对于 TG 偏高的受试者。                                   | I               | C               |
| 任何可用时, ApoB 都应视为替代风险指标, 尤其是对于 TG 偏高的受试者。                                       | IIa             | C               |
| Lp(a)应考虑用于特定高危人群、有早期 CVD 家族史的患者, 以及临界风险受试者的重新分类。                               | IIa             | C               |
| apoB/apoA1 比率可考虑用作风险评估的替代分析参数。   | IIb             | C               |
| 非 HDL-C/HDL-C 比率可考虑用作风险评估的替代分析参数, 但 HeartScore 中使用 HDL-C 能够更好地进行风险评估。          | IIb             | C               |

Apo = 载脂蛋白; CKD = 慢性肾病; CVD = 心血管疾病; HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇; Lp = 脂蛋白; SCORE = 系统冠状动脉风险评估; TC = 总胆固醇; TG = 甘油三酯

<sup>a</sup> 建议类别

<sup>b</sup> 证据水平

建议用于基线血脂评估的分析参数包括 TC、TGs、HDL-C 和 LDL-C(根据 Friedewald 公式估算, 除非 TGs 升高[>4.5 mmol/L 或>400 mg/dL], 或使用直接方法计算), 以及非 HDL-C 等。可用时, apoB 亦可考虑作为非 HDL-C 的替代分析参数。可考虑的其他血脂分析参数包括 Lp(a)、apoB:apoA1 比率和非 HDL-C:HDL-C 比率(请参见表 7 和表 8)。

**表 8 阐述治疗前血脂异常特征的血脂分析建议**

| 建议  | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> |
|---|-----------------|-----------------|
| LDL-C 应用作主要血脂分析参数。                                      | I               | C               |
| 建议在治疗前进行 HDL-C 分析。                                      | I               | C               |
| TG 可为风险信息提供补充, 故适用于疾病诊断及治疗策略的选择。                        | I               | C               |
| 建议计算非 HDL-C, 尤其是对于 TG 偏高的受试者。                           | I               | C               |
| 可用时, apoB 应作为非 HDL-C 的替代分析参数。                           | IIa             | C               |
| Lp(a)建议用于特定高危人群、临界风险受试者的重新分类, 以及有早期 CVD 家族史的患者(请参见框 7)。 | IIa             | C               |
| 可考虑使用 TC, 但 TC 通常不足以阐述治疗开始前的血脂异常特征。                     | IIb             | C               |

Apo = 载脂蛋白; CVD = 心血管疾病; HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇; Lp = 脂蛋白; TC = 总胆固醇; TG = 甘油三酯

<sup>a</sup> 建议类别

<sup>b</sup> 证据水平

目前广泛应用的是直接 HDL-C 和 LDL-C 分析方法, 此类方法对于血脂水平正常的患者具有可靠效度。<sup>72</sup> 但是, 在高甘油三酯血症(HTG)患者中, 这些方法不可靠且结果各异, 与商业可用方法之间的检测结果存在差异。因此, 在这些情况下, 采用直接方法获得的 LDL-C 和 HDL-C 水平检测值可能存在高估或低估。使用非 HDL-C 可能解决其中部分问题, 但仍然取决于正确的 HDL-C 分析。apoB 可能用作非 HDL-C 的替代分析参数。apoB 分析结果精确, 变异性较小, 故推荐在可用时作为替代分析参数。采用干化学方法还可实现快速诊断。这些方法能够提供粗略估值, 但应由具备相关资质的实验室对分析结果进行验证。

### 3.1 空腹或非空腹?

按照惯例, 血脂分析用血样通常是在空腹状态下采集的。但近期研究表明, 空腹与非空腹样本的 TC、LDL-C 和 HDL-C 等的检测结果相似。TGs 会受到食物的影响, 因而其血浆浓度一般会高约 0.3 mmol/L (27 mg/dL), 具体取决于最后一顿食物的组成和时间范围。对于风险评估, 非空腹的预测效度与空腹相似, 非空腹血脂水平可用于筛选和大体风险评估。<sup>73-76</sup> 但是, 应当强调的是, 糖尿病患者中的风险可能存在低估, 因为有一项研究结果表明, 糖尿病患者中非空腹样本中的 LDL-C 水平降低达 0.6 mmol/L。<sup>77</sup>



此外，为便于进一步表征重度血脂异常，并对 HTG 患者进行随访，建议采集空腹样本进行分析。

### 3.2 个体间差异

血脂水平存在显著的个体间差异。据报道，TC 和 TGs 的个体间差异分别达 5-10% 和 >20%，尤其是对于 HTG 患者。这在一定程度上是由于分析差异所致，但也可归因于饮食和体力活动等环境因素，以及季节变化等，一般冬季 TC 和 HDL-C 的水平更高。<sup>78</sup>

### 3.3 血脂和脂蛋白分析

在本章节中，应注意大多数风险评估系统和几乎所有药物试验均是基于 TC 和 LDL-C，同时还应注意使用其他测量指标(包括 apoB、非 HDL-C 和各种比率)的临床益处，而有时候逻辑上大多是基于事后分析结果。NICE 等当地指南于近期提出在 QRISK2 风险计算器中使用非 HDL-C 进行风险评估。<sup>79,80</sup> 尽管已明确替代分析的作用，TC、LDL-C 和 HDL-C 等传统风险指标仍然可靠并且得到了主要证据的支持。此外，多项临床试验在排除一切合理怀疑后，已经证实至少在高危受试者中，TC 或 LDL-C 降低可降低 CV 事件和死亡的发生率，且具有统计学和临床显著性。因此，TC 和 LDL-C 仍然是这些指南中推荐的主要靶标。但是，出于多项原因考虑，非 HDL-C 和 apoB 已建议作为次要靶标。在 TG 水平升高的患者中，应考虑富 TG 脂蛋白的额外风险。此外，使用 HDL-C 和 LDL-C 直接方法也可降低一定的方法学问题。

#### 3.3.1 总胆固醇

建议通过 SCORE 系统，使用 TC 评估总 CV 风险。但是，个别情况下，TC 可能产生误导作用。尤其是对于女性(HDL-C 水平一般偏高)，以及糖尿病或 TGs 偏高的受试者(HDL-C 水平一般偏低)。对于充分的风险分析，至少应对 LDL-C 和 HDL-C 进行分析。请注意，对于家族性高脂血症患者(包括 FH)，或 TC >7.5 mmol/L (290 mg/dL) 的患者，无需进行总风险评估。这些患者始终为高危人群，并且应给予特殊关注。

#### 3.3.2 低密度脂蛋白胆固醇

在大多数临床研究中，已使用 Friedewald 公式计算 LDL-C。Friedewald 公式如下：以 mmol/L 为单位， $LDL-C = TC - HDL-C - (TG/2.2)$ ；以 mg/dL 为单位， $LDL-C = TC - HDL-C - (TG/5)$ 。LDL-C 的估算值系基于一系列假设：

- 由于该公式需要进行三项单独分析(TC、TGs 和 HDL-C)，因而方法学错误可能蓄积。
- 假设极低密度脂蛋白(VLDL)中的胆固醇: TG 比率保持不变。若 TG 值偏高(>4.5 mmol/L 或 >400 mg/dL)，则不能再使用该公式。

- 若血样是在非空腹状态下采集的，Friedewald 公式结果可能不可靠。在这些情况下，可测定非 HDL-C 值。

尽管存在这些局限性，估算 LDL-C 值仍广泛应用。借助极低 LDL-C 或在 TGs 偏高的患者中，Friedewald 公式可能低估 LDL-C，即便是在考虑负值后亦是如此。已有直接方法可用于测定 LDL-C，这些方法现已广泛应用。一般而言，估算与直接 LDL-C 的比较提示良好的一致性。<sup>81</sup> Friedewald 公式的多个局限性可通过直接方法克服。但是，有关数据已经证实，直接方法用于 HTG 患者时缺乏可靠性，故而应慎用于此类患者<sup>72</sup>；此外，此类方法可能对极低 LDL-C 值产生低估。在此类情况下，应考虑使用非 HDL-C 或 apoB 作为替代。

#### 3.3.3 非高密度脂蛋白胆固醇

非 HDL-C 可用于评估血浆中致动脉粥样硬化性脂蛋白总量(VLDL、VLDL 残粒、中间密度脂蛋白[IDL]、LDL、Lp(a))，而且与 apoB 水平的相关性良好。非 HDL-C 可通过将 TC 减去 HDL-C 的方法轻松计算。近期发布的部分指南认为非 HDL-C 是更理想的风险指标，并建议使用该参数替代 LDL-C。<sup>82</sup>

已有多项在风险算法中比较这些变量的分析发布，但这些数据均无决定性。部分报告提示非 HDL-C 的效果更佳，而其他报告提示 LDL-C 与非 HDL-C 的效果相似。<sup>83-85</sup>

非 HDL-C 已证实具有强效预测价值；尽管从随机试验中获得的科学背景较弱，但特定情况下使用非 HDL-C 替代 LDL-C 具有实践方面意义。非 HDL-C 易于计算，且无需进行额外分析。对于 HTG 受试者和 LDL-C 极低的受试者，Friedewald 公式和直接 LDL-C 估计方法均存在一定的局限性。非 HDL-C 还包括致动脉粥样硬化性富 TG 脂蛋白(VLDL、IDL 和残粒)；考虑到最近从全基因组相关研究(GWAs)中获得的信息，这一点显得至关重要，而且孟德尔随机化<sup>76,86-89</sup>还支持 TGs 和残粒为动脉粥样硬化形成的致病因素。

由于所有试验均使用 LDL-C，因而我们仍建议将其作为主要治疗靶标。但是，在达到 LDL-C 目标时，应考虑将非 HDL-C 作为次要靶标。非 HDL-C 目标的计算方法简单，即 LDL-C 目标 +0.8 mmol/L (30 mg/dL)。

#### 3.3.4 高密度脂蛋白胆固醇

多项研究结果已经表明，HDL-C 降低是独立的强效风险因素，并且已纳入大多数可用的风险评估工具(包括 HeartScore)。研究结果未能一致表明极高水平 HDL-C 与动脉粥样斑块保护有关。

<sup>90</sup> 基于流行病学数据，与风险升高相关的 HDL-C 水平为 <1.0 mmol/L (40 mg/dL)(男)和 <1.2 mmol/L (48 mg/dL)(女)。在多项采用孟德尔随机化的研究中，已对 HDL-C 对于 CVD 预防方面的作用提出了质疑。<sup>87,89,91,92</sup>



近期研究表明, HDL 在动脉粥样硬化形成中的作用复杂, 而且与 HDL-C 水平相比, 功能障碍性 HDL 的存在对于动脉粥样硬化形成的相关性更大。<sup>93-95</sup> 大多数可用分析方法均具有高质量, 但应将其与可用的参照方法进行比较评估并在国际质量项目中进行控制。此外, 还应考虑到 HTG 可能干扰直接 HDL-C 检测结果。<sup>72</sup>

### 3.3.5 甘油三酯

采用精确酶法测定 TGs。在高甘油三酯血症患者中发生了一次罕见错误, 错误地检出了极高水平的 TGs 值。

高 TG 水平通常与低 HDL-C 水平和高水平微小致密 LDL 颗粒相关。一系列荟萃分析结果已经表明, TGs 是独立的风险因素。<sup>96,97</sup> 此外, 近期遗传数据也支持 TG 水平升高是诱发 CV 疾病直接原因的观点。<sup>76,88</sup>

近期研究表明, 非空腹 TGs 可提供涉及脂蛋白残粒相关风险升高的信息。<sup>76,86,98,99</sup> 对于一般筛查和风险评估, 可使用非空腹 TGs。

### 3.3.6 载脂蛋白

从技术角度来看, apoB 和 apoA1 的测定存在一定优势。有良好的免疫化学方法可供选择, 并且可在常规自动分析仪中轻松运行。这些分析参数的分析性能良好, 无空腹要求, 而且对 TG 水平显著升高并不敏感。

**载脂蛋白 B:** ApoB 是致动脉粥样硬化性脂蛋白家族(VLDL、IDL 和 LDL)的主要载脂蛋白。ApoB 是血浆中此类颗粒的良好评估参数。在微小致密 LDL 浓度偏高时, 这显得尤为重要。多项前瞻性研究结果已经表明, apoB 在风险预测方面的作用与 LDL-C 和非 HDL-C 相当。尚无临床试验将 apoB 作为主要治疗靶标进行评估, 但多项针对临床试验的事后分析提示, apoB 可能不仅仅是一项风险指标, 而且还可作为治疗靶标。<sup>100</sup> apoB 的主要缺点在于其并未纳入总体风险的计算算法, 而且并非对照试验预先设定的治疗靶标。从荟萃分析中获得的近期数据<sup>83,90</sup> 提示, apoB 与非 HDL-C 或传统血脂比率相比并无任何额外益处。<sup>101</sup> 与此类似, 糖尿病患者使用非诺贝特干预治疗与降低不良事件发生率(FIELD)研究结果表明, apoB 与传统血脂指标相比并无任何额外益处。<sup>102</sup> 与此相反, 一项针对 LDL-C、非 HDL-C 和 apoB 的荟萃分析显示, apoB 作为 CV 风险指标方面的效果更优。<sup>103</sup> 在 apoB 分析可用时, 可将 apoB 作为次要靶标(与非 HDL-C 一样)。

**载脂蛋白 A1:** ApoA1 是 HDL-C 的主要蛋白, 可理想地评估 HDL-C 浓度。但是, 各 HDL 颗粒肯携带 1-5 种 apoA1 分子。血浆 apoA1 水平<120 mg/dL(男)与<140 mg/dL(女)大致相当于 HDL-C 降低水平。

**载脂蛋白 B:**载脂蛋白 A1 比率、总胆固醇:高密度脂蛋白胆固醇比率和非高密度脂蛋白胆固醇:高密度脂蛋白胆固醇比率。

致动脉粥样硬化性脂蛋白与 HDL-C 或 apoA1 之间的比率(TC:HDL-C、非 HDL-C:HDL-C 和 apoB:apoA1)均可用于风险评估, 但不适用于诊断或作为治疗靶标。比率的各组分应进行单独考量。

**载脂蛋白 CIII:** ApoCIII 已被识别为潜在的重要新的风险因素。<sup>104-106</sup> ApoCIII 是 TG 代谢的关键调节因子, apoCIII 血浆水平升高与血浆 VLDL 和血浆 TGs 升高相关。此外, 功能缺失突变与 TGs 降低和 CVD 风险降低相关。<sup>106,107</sup> ApoCIII 已被识别为新的潜在的治疗靶标, 目前正在对此进行研究, 但尚不清楚其是否在临床实践中发挥作用, 故而不鼓励常规测定 ApoCIII。<sup>108</sup>

### 3.3.7 脂蛋白(a)

多项研究结果表明, Lp(a)是另一独立的风险指标; 事实上, 遗传数据表明, Lp(a)在动脉粥样硬化性血管疾病和主动脉瓣狭窄的病理生理中发挥促发作用。<sup>109-111</sup> Lp(a)的性质与 LDL 相似, 但包含独特蛋白——载脂蛋白(a) [apo(a)], 后者与纤溶酶原结构同源。Lp(a)血浆水平很大程度上是通过遗传测定。目前已有多种方法可用于测定 Lp(a), 但需要对各分析方法进行标准化。<sup>112</sup> Lp(a)的血浆水平特别稳定, 其测量值不会随着时间推移而变化。血浆 Lp(a)不推荐用于普通人群的风险筛查; 但是, 对于 CVD 高危和有早期动脉粥样硬化血栓形成疾病显著家族史的人群, 应考虑系统测量 Lp(a)水平(请参见框 7)。<sup>109</sup> 若 Lp(a)高于第 80 百分位数(50 mg/dL), 则认为该风险具有显著性意义。<sup>109</sup> 有关数据已经表明, 在风险评估中纳入 Lp(a)能够进行正确的重新分类<sup>113,114</sup>, 并且介于高危与中危临界患者应考虑筛查 Lp(a)。

#### 框 7 应考虑筛查脂蛋白(a)的人群

| 下列人群:                           |
|---------------------------------|
| • 早期 CVD                        |
| • 家族性高胆固醇血症                     |
| • 有早期 CVD 和/或 Lp(a)升高的家族史       |
| • 给予最佳降脂治疗后仍出现 CVD 复发           |
| • 根据 SCORE, 致死性 CVD 的 10 年风险≥5% |

多种新型降脂药已证实可降低 Lp(a)。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/可新 9 型(PCSK9)抑制剂和烟酸可将 Lp(a)降低约 30%。<sup>115-117</sup> 尚未证实以 Lp(a)为靶标的治疗对于 CVD 事件的影响。以 Lp(a)基因为靶标的反义药物可将该蛋白的循环水平降低达 80%。对于 Lp(a)升高的高危患者, 其合理治疗策略是对可修饰风险因素进行强化治疗, 包括 LDL-C。

### 3.3.8 脂蛋白粒度

脂蛋白存在较大的个体差异, 有关证据表明, LDL 和 HDL 的子类别对 CVD 风险评估的贡献程度可能有所不同。<sup>118</sup>

但是，尚不清楚脂蛋白子类别与动脉粥样硬化之间的因果关系。微小致密 LDL 的测定可视为新兴风险因素，今后可能用于风险评估但目前并不推荐。<sup>119</sup>

### 3.3.9 基因分型

多种基因已知与 CVD 有关。已发布关于冠心病(CHD)，以及相关生物标志物和风险因素的大型 GWASs。目前，不建议使用基因分型进行风险评估，因为已知的风险位点所诱发的风险仅占小部分。<sup>120</sup> 对于特定基因高脂血症的诊断，应考虑载脂蛋白 E(apoE)和 FH 相关基因(低密度脂蛋白受体[LDLRs、apoB 和 PCSK9])的基因分型。对于 FH，遗传诊断对于家族筛查、临床性 LDL-C 患者的诊断，以及改善患者的治疗依从性均非常重要。<sup>121</sup>

ApoE 存在 3 种同工型(apoE2、apoE3 和 apoE4)。ApoE 基因分型主要用于异常  $\beta$  脂蛋白血症(apoE2 纯合子型)的诊断，并且适用于重度混合型高脂血症的诊断。随着对常见多晶型和脂蛋白认知的增加，多基因背景对于家族性高脂血症的重要性益发明显。<sup>67,122</sup>

表 7 所示为 CVD 风险评估中的血脂分析建议列表；表 8 所示为阐述治疗前血脂异常特征的血脂分析建议列表；表 9 所示为作为 CVD 预防治疗靶标的血脂分析建议列表。

**表 9 作为心血管疾病预防治疗靶标的血脂分析建议**

| 建议                                       | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> | 参考 <sup>c</sup> |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| 建议将 LDL-C 视为治疗的主要靶标。                     | I               | A               | 64, 68          |
| 若其他分析参数不可用，应将 TC 视作治疗靶标。                 | IIa             | A               | 64, 123         |
| 应将非 HDL-C 视为次要治疗靶标。                      | IIa             | B               | 103             |
| 可用时，应将 ApoB 视为次要治疗靶标。                    | IIa             | B               | 103, 124        |
| 不建议使用 HDL-C 作为治疗靶标。                      | III             | A               | 92, 93          |
| 不建议将 apoB/apoA1 和非 HDL-C/HDL-C 比率作为治疗靶标。 | III             | B               | 103             |

Apo = 载脂蛋白；HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇；TC = 总胆固醇

<sup>a</sup> 建议类别

<sup>b</sup> 证据水平

<sup>c</sup> 支持这些建议的参考文献

## 4. 治疗目标

在 2011 EAS/ESC 血脂异常管理指南<sup>123</sup> 和美国心脏协会/美国心脏病学会(AHA/ACC)关于治疗血胆固醇降低成人动脉粥样硬化 CV 风险指南中，<sup>71</sup> 均着重强调了 LDL-C 降低在预防 CVD 中的作用。它们提出了不同的方法以降低 LDL-C。负责制定 2016 EAS/ESC 的工作组更新了关于血脂异常的指南，并深入考察了该问题。公认的是，美国的专家小组只是将随机对照试验的结果作为简单的、硬性的证据来源。尽管如此，没有一个随机对照试验支持 AHA/ACC 的在所有高风险人群中(无论其基线 LDL-C 水平如何)使用大剂量他汀类药物的建议。欧洲工作组认为，目前的知识仅局限于从随机对照试验获得的结果，这就减少了探索可用于预防 CVD 的可能性方法。从许多不同方法(基础科学、临床观察、遗传学、流行病学、RCT 等)得出的结论是一致的，这有助于理解心血管疾病的成因和预防的可能性。专家组意识到一些证据存在局限性并承认随机对照试验没有对不同 LDL-C 目标值进行系统的考察，但认为应查看全部证据。事实上，考虑到 LDL-C 降低和风险减少间关联的连续性，专家组认为可以公开辩论任何既定 LDL-C 目标值的选择。尤其在考察了系统性审查的结果后，确认了心血管疾病随着 LDL-C 降低而呈剂量依赖性降低；<sup>65,66</sup> LDL-C 降低程度越大，心血管风险降低的幅度即越高。LDL-C 降低相关获益并非为他汀类药物治疗特有的<sup>63</sup>。没有定义获益停止或发生危害的 LDL-C 水平。

LDL-C 对饮食和药物治疗的反应存在相当大的个体差异，<sup>61</sup> 这是传统的支持 LDL-C 个性化管理的依据。心血管总风险的降低应该个体化，如果定义了目标值则可以更加具体化。所采用的目标值也有助于患者与医生间的沟通。据判断目标值方法应有利于坚持治疗，但目前仍未对该共识意见进行全面检验。鉴于以上原因，欧洲工作组保留了采用目标值方法进行脂质管理，并定义了治疗目标，根据总的心血管风险水平进行个性化管理。还有证据表明：LDL-C 降低超过以前的 EAS/ESC 指南设定的目标值可伴有心血管疾病事件减少。<sup>126</sup> 因此，尽可能降低 LDL-C 似乎是适当的，至少对于心血管风险极高的患者。

血脂目标是降低心血管综合风险策略的一部分，汇总于表 10。2016 ESC 联合预防指南提供了非血脂目标值的理论依据<sup>485</sup>。

**表 10 心血管疾病预防的治疗目标和目标值**

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>吸烟</b>                         | 不接触任何烟草。  |
| <b>饮食</b>                         | 低饱和脂肪的健康饮食、主要为全麦产品、蔬菜、水果和鱼。   |
| <b>体育活动</b>                       | 每星期 2.5~5 小时的中等强度体育活动或多数天 30~60 分钟的中等强度体育活动。  |
| <b>体重</b>                         | BMI 20~25 kg/m <sup>2</sup> ，腰围<94 cm(男性)和<80 cm(女性)。   |
| <b>血压</b>                         | <140/90 mmHg <sup>a</sup>   |
| <b>血脂 LDL-C 为主要目标<sup>b</sup></b> | <p><b>极高风险：LDL-C &lt;1.8 mmol/L(70 mg/dL)</b>或者如果基线值<sup>b</sup>在 1.8~3.5 mmol/L(70~135 mg/dL)之间，至少降低 50%。</p> <p><b>高风险：LDL-C &lt;2.6 mmol/L(100 mg/dL)</b>或者如果基线值<sup>b</sup>在 2.6~5.2 mmol/L(100~200 mg/dL)之间，至少降低 50%。</p> <p><b>低度~中度风险：LDL-C &lt;3.0 mmol/L (115 mg/dL)。</b></p> <p>对于极高风险、高风险和中度风险的受试者，非 HDL-C 次要目标值分别为 &lt;2.6、3.4 和 3.8 mmol/L(100、130 和 145 mg/dL)。</p> <p>HDL-C：无目标值，但是，男性 &gt;1.0 mmol/L(40 mg/dL)和女性 &gt;1.2 mmol/L(48 mg/dL)提示存在低风险。</p> <p>TG：无目标值，但 &lt;1.7 mmol/L(150 mg/dL)提示存在低风险，而较高水平表明需要寻找其他风险因素。</p> |
| <b>糖尿病</b>                        | HbA1c: <7%(<53 mmol/mol)。   |

BMI=体重指数；HbA1c=糖化血红蛋白；HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇；TG=甘油三酯。

<sup>a</sup> 在一些 2 型糖尿病患者<sup>127</sup>和一些无糖尿病且能耐受多种降压药物的高风险患者中，BP 目标值可为更低。<sup>70</sup>

<sup>b</sup> 术语“基线 LDL-C”是指受试者未服用任何降脂药物时的水平。

管理血脂的方法的主要目的是降低 LDL-C。对于心血管总风险极高的患者，LDL-C 目标值应<1.8 mmol/L(70 mg/dL)。同时至少应达到自基线(如果> 1.8 mmol/L)降低 50%。对于心血管总风险高的患者，LDL-C 目标值应<2.6 mmol/L(100 mg/dL)。同时至少应达到自基线[如果> 2.6 mmol/L(100 mg/dL)]降低 50%。对于心血管总风险为中度的患者，LDL-C 目标值为<3 mmol/L(115 mg/dL)(表 11)。

**盒状图 8 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的建议治疗目标值——示例**

|             |   |
|-------------|---|
| <b>患者 A</b> | 极高风险，LDL-C >1.8 mmol/L(>70 mg/dL)，使用他汀类药物：目标值仍<1.8 mmol/L(70 mg/dL)。  |
| <b>患者 B</b> | 高风险，LDL-C >2.6 mmol/L(>100 mg/dL)，使用他汀类药物：目标值仍<2.6 mmol/L(100 mg/dL)。 |
| <b>患者 C</b> | 极高风险，LDL-C 为 1.8~3.5 mmol/L(70~135 mg/dL)，没有使用药物治疗：目标值至少降低 50%。       |
| <b>患者 D</b> | 高风险，LDL-C 为 2.6~5.2 mmol/L(100~200 mg/dL)，没有使用药物治疗：目标值至少降低 50%。       |
| <b>患者 E</b> | 极高风险，LDL-C>3.5 mmol/L(135 mg/dL)，没有使用药物治疗：目标值<1.8 mmol/L(70 mg/dL)。   |
| <b>患者 F</b> | 高风险，LDL-C>5.2 mmol/L(200 mg/dL)，没有使用药物治疗：目标值<2.6 mmol/L(100 mg/dL)。   |

**表 11 低密度脂蛋白胆固醇的建议治疗目标值**

| 建议   | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> | 参考 <sup>c</sup>         |
|--|-----------------|-----------------|-------------------------|
| 在心血管风险极高的患者中 <sup>d</sup> ，建议 LDL-C 目标值 < 1.8 mmol/L(70 mg/dL)或者如果基线 LDL-Ce 在 1.8~3.5 mmol/L(70~135 mg/dL)之间时至少降低 50%。 | I               | B               | 61, 62, 65, 68, 69, 128 |
| 在心血管风险高的患者中 <sup>d</sup> ，建议 LDL-C 目标值 <2.6 mmol/L(100 mg/dL)或者如果基线 LDL-Ce 在 2.6~5.2 mmol/L(100~200 mg/dL)之间时至少降低 50%。 | I               | B               | 65, 129                 |
| 在心血管风险低或中等的患者中 <sup>d</sup> ，应考虑 LDL-C 目标值 <3.0 mmol/L(115 mg/dL)。   | IIa             | C               | -                       |

CV = 心血管；LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇。

<sup>a</sup> 推荐类别。

<sup>b</sup> 证据水平。

<sup>c</sup> 支持推荐目标值的参考文献。

<sup>d</sup> 定义见第 2.2 节。

<sup>e</sup> 术语“基线 LDL-C”是指受试者没有服用任何降脂药物时的水平。

如采用次要目标，建议目标值为

- 在总心血管风险极高和高的受试者中，非 HDL-C 应分别 <2.6 mmol/L(100 mg/dL)和<3.4 mmol/L(130 mg/dL)(IIa 类，B 级)。<sup>100-130</sup>
- 在总心血管风险极高和高的受试者中，apoB 应分别<80 mg/dL 和<100 mg/dL(IIa 类，B 级)。<sup>100-131</sup>

还通过推断非 HDL-C 和 apoB 定义了次要目标；其级别为中等，因为在随机对照的临床试验中未对其进行深入的研究。对于总心血管风险高和极高的受试者，临床医生在实践中可采用的 apoB 目标值分别为 <100 mg/dL 和 <80 mg/dL。非 HDL-C 的非特异目标值应比相应 LDL-C 目标值高 0.8 mmol/L (30 mg/dL)；在心血管风险极高的患者中，在实现 LDL-C 目标值后可考虑按照这些次要目标调整降脂治疗，不过该方法的临床优势和相应结局仍待阐明。到目前为止，临床试验中并未确定 HDL-C 和 TG 水平的具体目标值，虽然对于 CAD 患者，HDL-C 增加预计可使动脉粥样硬化改善，而低 HDL-C 可能伴有过多不良事件，即使患者 LDL-C < 1.8 mmol/L (70 mg/dL)。但是，目前缺乏足够的临床试验证据，可表明对这些指标进行干预能进一步降低 CV 风险。

在治疗高或极高心血管总风险的患者时，临床医生应根据临床判断决定是否进行强化治疗。

## 5. 调节生活方式以改善血脂谱

已广泛审查了营养在心血管疾病预防中的作用。<sup>132-134</sup> 有充分证据表明：膳食因素可直接影响动脉粥样硬化或通过作用于传统风险因素(例如血脂、血压或血糖水平)而影响动脉粥样硬化。

已对来自随机对照试验(有关心血管疾病的膳食模式)的结果进行了审查。<sup>132</sup> 结果显示一些干预措施可明显预防心血管疾病，而另一些干预措施则无效果。为了获得膳食调整对心血管风险影响的总体估算，开展了不同的荟萃分析，其结果并非完全不一致。<sup>135-136</sup> 这不仅是因为方法问题(尤其是样本量不足或纳入系统审查的多数试验持续时间较短)，而且是因为难以评估膳食中单一饮食的单独影响。该类研究极少可确定单一饮食成分在 CV 风险降低中的作用。

表 12 具体生活方式改变对血脂水平的影响

|                                | 影响程度 | 证据水平 | 参考文献     |
|--------------------------------|------|------|----------|
| <b>降低 TC 和 LDL-C 水平的生活方式干预</b> |      |      |          |
| 减少膳食中的反式脂肪                     | +++  | A    | 136, 139 |
| 减少膳食中的饱和脂肪                     | +++  | A    | 136, 137 |
| 增加膳食纤维                         | ++   | A    | 140, 141 |
| 使用富含植物固醇的功能性食品                 | ++   | A    | 142, 143 |
| 使用红曲米补充物                       | ++   | A    | 144-146  |
| 减肥                             | ++   | A    | 147, 148 |
| 减少膳食中的胆固醇                      | +    | B    | 149      |
| 增加日常体育活动                       | +    | B    | 150      |
| 使用大豆蛋白产品                       | +/-  | B    | 151      |
| <b>降低富含 TG 的脂蛋白水平的生活方式干预</b>   |      |      |          |
| 减肥                             | +++  | A    | 147, 148 |
| 减少酒精摄入量                        | +++  | A    | 152, 153 |
| 增加日常体育活动                       | ++   | A    | 150, 154 |
| 减少膳食中的碳水化合物总量                  | ++   | A    | 148, 155 |
| 补充 n-3 多不饱和脂肪                  | ++   | A    | 156, 157 |
| 减少单糖和双糖的摄入量                    | ++   | B    | 158, 159 |
| 用单不饱和脂肪或多不饱和脂肪取代饱和脂肪           | +    | B    | 136, 137 |
| <b>增加 HDL-C 水平的生活方式干预</b>      |      |      |          |
| 减少膳食中的反式脂肪                     | +++  | A    | 136, 160 |
| 增加日常体育活动                       | +++  | A    | 150, 161 |
| 减肥                             | ++   | A    | 147, 148 |
| 减少膳食中的碳水化合物，并用不饱和脂肪取而代之        | ++   | A    | 148, 162 |
| 可继续适度饮酒                        | ++   | B    | 152      |
| 戒烟                             | +    | B    | 163      |
| 富含碳水化合物的食物中推荐食用低糖指数和高纤维含量的食物   | +/-  | C    | 164      |
| 减少单糖和双糖的摄入量                    | +/-  | C    | 158, 159 |

HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇；TC = 总胆固醇；TG = 甘油三酯。

影响程度(+++=影响显著，++=影响不显著，+=轻微影响，-=无影响)，证据水平是指每种膳食调整对特定类别脂蛋白血浆水平的影响。



这些局限性提示，在解释随机对照试验的荟萃分析结果中单一饮食变化对心血管疾病的影响时应谨慎，特别是在结果与现有的全球研究(包括对风险因素的临床研究和流行病学观察)矛盾时。在这方面，有关血浆脂蛋白谱改善和心血管事件发生率间关联的荟萃分析已经证明：非 HDL-C 降低转化为不依赖于相关作用机制的风险降低(他汀类、树脂、饮食和回肠旁路)，这是有重要意义的。<sup>131</sup>

综上所述，来自解决如何调整习惯饮食以促进 CVD 预防的随机临床试验的现有证明表明：已被广泛评估的饮食模式终止高血压膳食疗法(DASH)饮食(尤其与血压控制有关)和地中海饮食；均已被证明能有效降低心血管风险因素，并可能有助于预防心血管疾病。<sup>133</sup> 它们的特点为摄入大量的水果、蔬菜和全麦谷物产品；经常摄入豆类、坚果、鱼、家禽和低脂奶制品；并限制摄入糖、含糖饮料和 red 肉。DASH 饮食和地中海饮食采用的膳食脂肪在很大比例上为非热带植物油而非动物油；地中海饮食更加强调使用特级初榨橄榄油。已经在随机对照试验中证明了地中海饮食模式在降低心血管疾病的一级预防和二级预防中是有效的。<sup>137, 138</sup> 尤其是在 PREDIMED 试验中——一项在西班牙进行的评估地中海式饮食添加特级初榨橄榄油或混合坚果在高心血管风险但入组时无 CVD 的个体中对其主要心血管事件[心肌梗死(MI)、心血管原因引起的卒中或死亡)]发生率的影响的多中心随机干预研究。

添加了特级初榨橄榄油或坚果的地中海式饮食可显著降低主要心血管事件的发生率，约降低 30%。<sup>137</sup> 但是，尽管 PREDIMED 和其它以心血管疾病为终点的干预研究强力支持生活方式干预可预防心血管疾病，但是多数将营养与心血管疾病相关联的证据是基于饮食改变对心血管风险因素的影响的观察性研究。

表 12 评价并汇总了生活方式改变和功能性食品对脂蛋白的影响；该表中的影响程度和证据水平是指饮食调整对特定类别脂蛋白的影响而不是对心血管疾病终点的影响。

## 5.1 生活方式对总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平的影响

饱和脂肪酸(SFA)是对 LDL-C 水平有最大影响的饮食因素(来自饱和脂肪酸的能量每增加 1%，LDL-C 就会增加 0.02~0.04 mmol/L 或 0.8~1.6 mg/dL)。<sup>165</sup> 与其他饱和脂肪酸相比(月桂酸，肉豆蔻酸和棕榈酸)，硬脂酸不增加 TC 水平。乳制品和反刍动物的肉中有少量的反式不饱和脂肪酸(通常<总脂肪的 5%)。工业来源的“部分氢化脂肪酸”是饮食中反式脂肪酸的主要来源；在不同人群中，反式脂肪酸的平均消耗范围为总能量摄入的 0.2%~6.5%。<sup>166</sup> 从量上讲，膳食反式脂肪酸对 LDL-C 的升高作用与饱和脂肪酸相似；但是，饱和脂肪酸会增加 HDL-C 水平，而反式脂肪会降低 HDL-C 水平。<sup>137</sup> 如果由 n-6 多不饱和脂肪酸(PUFA)替代来自饱和脂肪酸的 1%膳食能量，LDL-C 会降低 0.051 mmol/L(2.0 mg/dL)；如果由单不饱和脂肪酸代替(MUFA)，LDL-C 会降低 0.041 mmol/L(1.6 mg/dL)；而如果由碳水化合物替代，LDL-C 会降低 0.032 mmol/L(1.2 mg/dL)。

表 13 降低低密度脂蛋白胆固醇和改善整体脂蛋白谱的饮食建议

|         | 优先使用               | 适度使用                         | 偶尔选择，限制量                           |
|---------|--------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 谷物      | 全麦                 | 精制面包、米饭和面食、饼干、玉米片            | 糕点、松饼、馅饼、面包                        |
| 蔬菜      | 生熟蔬菜               | 土豆                           | 用黄油或奶油制成的蔬菜                        |
| 豆类      | 扁豆、大豆、蚕豆、豌豆、鹰嘴豆、大豆 |                              |                                    |
| 水果      | 新鲜水果或冷冻水果          | 干果、果冻、果酱、水果罐头、果汁冰糕，冰棍、果汁     |                                    |
| 糖和甜味剂   | 无热量的甜味剂            | 蔗糖、蜂蜜、巧克力、糖果                 | 蛋糕、冰淇淋、果糖、软饮料                      |
| 肉和鱼     | 瘦肉和油性鱼，去皮家禽        | 瘦牛肉、瘦羊肉、瘦猪肉或瘦小牛肉、海鲜、贝类       | 香肠、意大利腊肠、熏肉、肋排、热狗、动物内脏             |
| 奶制品和鸡蛋  | 脱脂牛奶和酸奶            | 低脂牛奶、低脂奶酪和其他奶制品、鸡蛋           | 普通奶酪、奶油、全牛奶和酸奶                     |
| 烹调脂肪和辅料 | 醋、芥末、无脂辅料          | 橄榄油、非热带植物油、软人造黄油、沙拉酱、蛋黄酱、番茄酱 | 反式脂肪和硬质黄油(最好避免使用)、棕榈油和椰子油、黄油、猪油、熏肉 |
| 坚果/种子   |                    | 所有未加盐的(椰子除外)                 | 椰子                                 |
| 烹饪程序    | 烧烤、煮、蒸             | 炒、烤                          | 油炸                                 |

n-3 系列的多不饱和脂肪酸无至血低胆固醇作用；反之，当使用高剂量时(>3 g/天)，对 LDL-C 水平的影响不变或轻微增加[尤其同时给予二十二碳六烯酸(DHA)]同时伴有 TG 的降低。<sup>165</sup>

膳食胆固醇和冠心病死亡率之间存在正相关关系，这种关系部分不依赖于 TC 水平。在人类中开展的一些实验研究评估了膳食胆固醇对胆固醇的吸收和脂质代谢的影响，并显示不同个体间存在明显差异。<sup>167-168</sup> 膳食碳水化合物对 LDL-C 的作用呈“中性”；因此，富含碳水化合物的食物可替代饮食中的饱和脂肪。但是，过度摄入富含碳水化合物的食物的主要缺点是对血浆 TG 和 HDL-C 水平的不良影响。<sup>165</sup> 豆类、水果、蔬菜和全麦谷物(燕麦、大麦)中的膳食纤维(特别是可溶型)存在直接降低血胆固醇的作用。因此，为了最大限度地降低饮食对 LDL-C 水平的影响并尽可能降低高碳水化合物饮食对其他脂蛋白的不良影响，可采用富含纤维的碳水化合物食物替代饱和脂肪。<sup>140</sup> 相反，不建议用精制碳水化合物的食物和饮料替代饱和脂肪，因其可能升高血浆甘油三酯并降低 HDL-C 水平。

减轻体重也会影响 TC 和 LDL-C，但是影响程度很小；在严重肥胖的受试者中，体重每减轻 10 kg，LDL-C 浓度降低~0.2 mmol/L(8 mg/dL)；如果采用低脂饮食达到减肥，LDL-C 降低的程度更高。<sup>147-148</sup> 常规体育锻炼对 LDL-C 水平降低的作用较小。<sup>150-169</sup> 但是，减肥和体育锻炼对心血管风险谱的获益作用超过了对 LDL-C 的降低作用，而且不仅涉及其他脂蛋白类，还包括其它风险因素。

表 13 总结了降低 TC 和 LDL-C 的生活方式干预。考虑到欧洲人群的文化多样性，应该将生活方式干预转化为实践行为，并考虑当地的习惯和社会经济因素。

## 5.2 生活方式对甘油三酯水平的影响

与高饱和脂肪饮食相比，高单不饱和脂肪饮食可显著改善胰岛素敏感性。<sup>170</sup> 这与 TG 水平降低相平行，多出现在餐后。<sup>171</sup> 在用 n-6 多不饱和脂肪酸替代饱和脂肪时观察到更明显的低血胆固醇作用。给予高剂量长链 n-3 多不饱和脂肪酸时 TG 出现明显下降；但是，完全基于天然食品的饮食方法极少可达到获得临床显著效果所需的摄入量。为了达到这个目标，可使用药物补充剂或者富含 n-3 多不饱和脂肪酸的人工食品。<sup>172</sup> 在重度 HTG 患者中，空腹状态下同样存在乳糜微粒，可尽量减少饮食中的脂肪总量(<30 g/天)。在这些患者中，可考虑使用避免形成乳糜微粒的中链甘油三酯(C6-C12)，因为它们在运送至门静脉后可直接运送至肝脏并代谢。

葡萄糖代谢和脂质代谢密切相关，而且由高碳水化合物饮食引起的碳水化合物代谢的任何扰动也会导致甘油三酯浓度增加。<sup>148-165</sup> 这种扰动越大、越快，代谢后果就越明显。如果碳水化合物的消化和吸收减慢，那么高碳水化合物饮食的最不利影响就可能被最小化。在富含碳水化合物的食物中，糖指数可识别吸收“快”和“慢”的食物。特别是，高碳水化合物饮食对 TG 的不利影响主要发生在摄入了精制富含碳水化合物的食品，而如果饮食主要是基于富含纤维、低糖指数的食物，高碳水化合物饮食对 TG 的不利影响就不太明显。这尤其适用于有糖尿病或代谢综合征(MetS)的患者。<sup>173-174</sup>

日常摄入大量膳食果糖(> 10% 能量)会促进 TG 升高，特别是患有 HTG 的个体。这些影响呈剂量依赖性；日常摄入果糖占总能量摄入的 15~20%，血浆 TG 增加会高达 30~40%。蔗糖是一种含双糖的葡萄糖和果糖，为饮食中果糖的重要来源。<sup>158-175</sup>

减轻体重可改善胰岛素敏感性并降低甘油三酯水平。在许多研究中，减轻体重使 TG 水平降低 20~30%；只要体重未再增加，这种效应通常会持续存在。定期体育锻炼可使血浆 TG 水平降低，其作用超过减轻体重的作用。<sup>150-169-176</sup>

酒精摄入对甘油三酯水平存在重要影响。在患有 HTG 的个体中，即使少量饮酒也可引起 TG 浓度进一步升高，而在普通人群中，仅酒精摄入量过量时才会对 TG 水平产生不利影响。<sup>152-177</sup>

## 5.3 生活方式对高密度脂蛋白胆固醇水平的影响

饱和脂肪酸可升高 HDL-C 水平，伴有 LDL-C 的平行升高；相反，反式脂肪会使其降低。<sup>137</sup> 用 MUFA 替代饱和脂肪酸对 HDL-C 几乎没有影响，而 n-6 多不饱和脂肪酸会引起 HDL-C 轻度降低。一般而言，n-3 脂肪酸对 HDL-C 水平的影响有限(<5%)或无影响。<sup>156-172</sup>

碳水化合物摄入增加作为脂肪的等热量替代物，与 HDL-C 显著降低有关[每替代 1% 能量降低 0.01 mmol/L(0.4 mg/dL)]。在这方面，糖指数和纤维含量似乎均未发挥相应的作用。<sup>178-179</sup> 果糖/蔗糖摄入对 HDL-C 的影响与其他精制碳水化合物对 HDL-C 的影响无明显差异。<sup>158-159</sup> 与戒酒者相比，中度饮酒与 HDL-C 水平增加呈剂量反应关系。减轻体重对 HDL-C 水平存在有益影响：体重减轻稳定时，体重每降低 1 千克观察到 HDL-C 水平升高 0.01 mmol/L(0.4 mg/dL)。对应总能量消耗 1500~2200 kcal/周的有氧运动，例如每周快走 25~30 km(或其他相当的活动)，可使 HDL-C 水平增加 0.08~0.15 mmol/L(3.1~6 mg/dL)。<sup>176</sup>



如果防止体重增加，戒烟也可能导致 HDL-C 升高；通常在戒烟后不久观察到这种现象。<sup>163</sup>

## 5.4 改善血脂谱的生活方式建议

LDL-C 是降低心血管风险的主要脂蛋白目标，因此在评价对心血管疾病预防有用的生活方式措施时，可特别关注该指标。但是，合适的是：对普通人群以及尤其是心血管风险增加的人群的饮食建议不应仅是低 LDL-C，也应能够改善血浆 TG 和 HDL-C 水平(表 12)。本节重点介绍会影响血脂的饮食和其他生活方式。必须谨记，饮食成分、其他生活方式因素和减肥通过影响其他风险因素(如高血压、亚临床炎症或胰岛素敏感性受损)也可有助于降低整体心血管风险。

### 5.4.1 体重和体育活动

因为超重、肥胖和腹型肥胖常导致血脂异常，所以超重和腹型肥胖的人应减少热量摄入并增加能量消耗。超重定义为体重指数(BMI)≥25~30 kg/m<sup>2</sup>；肥胖定义为 BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>。

通过测量腰围可以检测出腹型肥胖；在所有超重、有血脂异常或心血管风险增加的个体均应进行该项检测。任何种族女性的腰围>80 cm，以及欧洲血统男性腰围>94 cm 或亚裔男性腰围>90 cm 表明存在腹型肥胖，即使其体重正常(表 14)。<sup>180</sup>减轻体重，即使是轻度(基础体重的 5~10%)也可改善血脂异常并对血脂异常个体常有的其它心血管风险因素产生有利影响。<sup>147</sup>在体重明显减轻时会产生更为显著的降血脂效应，如接受减肥手术的严重肥胖患者中的观察结果。这种治疗引起的获益似乎不仅仅是整体风险因素，还包括心血管事件。<sup>181</sup>

减少摄入富含能量的食物可减肥，应使热量减少 300~500 kcal/天。从长远来看该方法有效，应将该建议纳入结构化、集中的生活方式教育计划。为维持目标体重，可建议血脂异常的患者进行中等强度的体育锻炼。<sup>150</sup>

适度减肥和常规中等强度的体育锻炼可有效预防 2 型糖尿病、改善所有代谢异常和有胰岛素抵抗的心血管风险因素(往往与腹型肥胖有关)。应鼓励进行体育活动，目标是每天至少进行 30 分钟的常规体育运动。<sup>169</sup>

表 14 中心型肥胖定义

|                 | 腰围                    |
|-----------------|-----------------------|
| 白种人(欧裔)         | 男性≥94 cm, 女性≥80 cm    |
| 南亚人、中国人、日本人     | 男性≥90 cm, 女性≥80 cm    |
| 南美及中美洲人         | 采用南亚人建议标准，直至获得更具体的数据。 |
| 撒哈拉沙漠以南的非洲人     | 使用欧洲的数据，直至获得更具体的数据。   |
| 地中海东部和中东(阿拉伯人群) | 使用欧洲的数据，直至获得更具体的数据。   |

### 5.4.2 膳食脂肪

尽可能限制摄入反式脂肪是饮食预防心血管疾病的一项重要措施。尽量避免食用用反式脂肪加工过的食物是最有效的减少摄入反式脂肪至<能量的 1%的方法。因为植物油中的部分加氢产生的反式脂肪酸占总摄入量的 80%，因此，食品工业在降低供应食品的反式脂肪酸含量中起着重要作用。至于饱和脂肪，其摄入量应<总摄入热量的 10%，而且在有高胆固醇血症时应进一步降低其摄入量(<摄入能量的 7%)。对于大多数人，总脂肪摄入量的范围较大是可以接受的，而且这取决于个人的喜好和特点。但是，脂肪摄入量>热量的 35%通常伴有饱和脂肪和热量摄入增加。相反，摄入较少的脂肪和油增加了维生素 E 和必要脂肪酸摄入不足的风险，并可能引起 HDL-C 出现不利变化。<sup>165</sup>

脂肪摄入应主要来自 MUFA，为 n-6 和 n-3 多不饱和脂肪酸。但是，应将 n-6 多不饱和脂肪酸的摄入量限制在<摄入能量的 10%，以最小化血浆脂蛋白脂质过氧化物的风险并避免任何临床相关的 HDL-C 降低。<sup>182</sup>当前无充足数据可提供理想的 n-3: n-6 脂肪酸比。<sup>182, 183</sup>应减少饮食中胆固醇的摄入量(<300 mg/天)，尤其是血浆胆固醇水平高的个体。

### 5.4.3 膳食碳水化合物和膳食纤维

碳水化合物的摄入量应为摄入总能量的 45~55%。应该特别鼓励摄入蔬菜、豆类、水果、坚果和全麦谷物，及所有其它富含膳食纤维和/或糖指数低的食物。提供 25~40 g 总膳食纤维(至少包括 13 g 可溶性纤维)的调脂饮食可良好耐受，且控制血脂有效，可建议用于控制血脂；相反，无理由认为应建议极低碳水化合物饮食。<sup>164</sup>

糖的摄入量不应超过总能量的 10%(除了天然食品中的含量,如水果和乳制品);对于需减肥或存在高血浆甘油三酯、代谢综合征和糖尿病的个体,更严格的限制建议可能有效。普通人群可适量饮用软饮料,而高血浆甘油三酯的人群应严格限制饮用软饮料。<sup>158-159</sup>

#### 5.4.4 酒精

对于饮用含酒精饮料的人,如其甘油三酯水平未升高,可适度摄入酒精[男性达 20 g/天(2 个单位);女性达 10 g/天(1 个单位)]。

#### 5.4.5 吸烟

戒烟对总体心血管风险,尤其是对 HDL-C 有明显的好处,但应特别注意防止其体重增加。<sup>163</sup>

### 5.5 膳食补充剂和功能性食品用于治疗血脂异常

为了改善血脂异常已经开发了创新的营养策略。创新的营养策略是基于改变一些“危险的”饮食成分或者鼓励摄入特殊的以“健康”为目标的功能性食品或膳食补充剂;这些所谓的保健品可被用作降脂药物的替代品或补充品。<sup>184</sup>对功能性食品的营养评价不仅包括寻找与改善健康或减少疾病的风险相关的有益效果的临床证据,还要阐明其良好的耐受性且无重大的不良影响。关于每种食物的健康声称证据应基于人类干预研究获得的结果,且应与提出的健康声称一致。总体而言,迄今为止在本领域发现的关于功能性食品的现有证据是不完整的;主要的差距是缺乏以饮食为基础的、持续时间足够长的、与血脂异常和心血管疾病自然史相关的干预性试验。

#### 5.5.1 植物固醇

主要的植物固醇包括谷固醇、菜油固醇和豆固醇;它们天然存在于植物油中,而蔬菜、鲜果、板栗、谷物和豆类中含量较少。植物固醇摄入量范围的平均值为 250 mg/天(北欧人)~500 mg/天(地中海国家)。植物固醇在肠道与胆固醇竞争性吸收,从而调节 TC 水平。

已经在涂抹油和菜油(功能性人造奶油、黄油和食用油)及酸奶和其它食物中添加了植物固醇;但是,食品基质并未显著影响等剂量植物固醇的降胆固醇效果。<sup>142</sup>人每日摄入 2 g 植物固醇可有效降低 TC 和 LDL-C 达 7~10%(存在某种程度的个体差异),而对 HDL-C 和 TG 水平没有或几乎没有影响。<sup>143</sup>虽然已经明确证明摄入植物固醇对胆固醇水平可产生影响,但目前尚未研究其对心血管疾病的影响。但是,Robinson 等人开展的荟萃分析<sup>131</sup>表明,LDL-C 降低可转化为心血管获益,而与相关作用机制无关。还需要进行长期监测以保证日常使用富含植物固醇产品的安全性。

富含这些营养素的均衡饮食能预防可能由固醇/固醇引起的类胡萝卜素和脂溶性维生素水平降低。<sup>185</sup>基于 LDL-C 降低以及无不良信号,可考虑使用植物固醇/固醇的功能性食品(主餐至少 2 g/天):(i)胆固醇水平高,存在中等或较低总体心血管风险,且不符合药物治疗的个体;(ii)使用他汀类药物未能实现 LDL-C 目标值或不耐受他汀类药物,作为高风险或极高风险的患者药物治疗的辅助治疗;和(iii)患有 FH 的成人和儿童(>6 岁),符合目前的指南。<sup>142</sup>

#### 5.5.2 莫纳可林和红曲米

红曲米(RyR)是一种发酵的色素,在中国数百年来已被用作食品着色剂和增味剂。RYR 的低胆固醇效应与类他汀类作用机制有关,可抑制莫纳可林的羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶,莫纳可林为生物活性成分。商业生产的 RYR 制剂具有不同的莫纳可林浓度,其降低 TC 和 LDL-C 的程度也不同,<sup>145</sup>但常规摄入这些产品的长期安全性尚未充分确认。但是,在一些使用这些保健品的个体中报告的副作用与给他汀类药物时观察到的副作用相似。此外,RYR 的质量也存在较大差异。

在针对中国冠心病患者开展的一项随机对照试验中,RYR 部分纯化提取物使反复性事件降低 45%。<sup>144</sup>未开展其他试验确认该结果。在使用提供了日剂量为 2.5~10 mg 的莫纳可林 K 的 RYR 制剂时观察到临床相关的低胆固醇效应(降低达 20%)。<sup>146</sup>血浆胆固醇浓度升高但因为其总体心血管风险而不符合他汀类药物治疗的个体,可以考虑使用含纯化 RYR 的保健品。

#### 5.5.3 膳食纤维

现有的证据一致表明:来源于燕麦和大麦 β-葡聚糖的水溶性纤维具有降低 TC 和 LDL-C 的作用。富含这些纤维的食物可良好耐受,在日剂量至少为 3 g/天时可有效降低 LDL-C,因此推荐用于降低 LDL-C。<sup>186,187</sup>

#### 5.5.4 大豆蛋白

已经证明,用大豆蛋白替代动物蛋白食品可使 LDL-C 轻度降低。<sup>151</sup>但是,在考虑改变其它膳食成分时未证实该作用。

#### 5.5.5 多甘烷醇、小檗碱

多甘烷醇为主要从甘蔗蜡中提取的长链脂肪醇天然混合物。<sup>188</sup>研究表明,甘蔗蜡、水稻或小麦胚芽中的多甘烷醇对 LDL-C、HDL-C、TGS、apoB、Lp(a)、同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白、纤维蛋白原和凝血因子均无显著影响。<sup>189</sup>

至于小檗碱,最近的一项荟萃分析评估了其对人血脂的影响;有 6 项以此为目的的试验:小檗碱组包括 229 例患者,对照组包括 222 例患者。<sup>190</sup>

显示出有统计学显著异质性的研究均是在中国亚裔人种中进行的。小檗碱和生活方式干预或安慰剂的对比评价研究表明，小檗碱组的 LDL-C 和 TG 水平降低比对照组更有效。但是，由于缺乏高质量的随机对照临床试验，需要进一步验证小檗碱治疗血脂异常的疗效。

### 5.5.6 n-3 不饱和脂肪酸

观察性证据支持建议摄入鱼(至少一周两次)和低剂量的长链 n-3 脂肪酸补充剂作为一级预防降低心血管死亡和中风的风险，但对血浆脂蛋白代谢无显著影响。<sup>183</sup> 药理剂量的 n-3 脂肪酸(2~3 g/天)可使 TG 水平降低 30%，但是更高的剂量可增加 LDL-C。 $\alpha$ -亚麻酸(板栗、一些蔬菜和一些种子油中的中链 n-3 脂肪酸)对控制 TG 水平不太有效。长链 n-3 多不饱和脂肪酸还可降低餐后的脂血反应。<sup>156, 172</sup>

## 5.6 健康饮食有助于预防心血管疾病的其他特征

PREDIMED 试验的结果显然支持传统地中海饮食是一种有效的预防心血管疾病的生活方式。这种类型的饮食特点是常规摄入特级初榨橄榄油、水果、坚果、蔬菜和谷物；适量摄入鱼和家禽；少量摄入乳制品、红肉、加工肉类和甜食；进餐时有节制的摄入酒类。<sup>137</sup> 对于心血管疾病的一级预防和二级预防，应建议这种模式的饮食选择。

这种类型饮食的重要特征之一是通过摄入大量的不同种类的水果和蔬菜而获得足量的不同矿物质、维生素和抗氧化剂，特别是多酚。关于这些化合物对亚临床炎症和内皮细胞功能的可能有益作用(橄榄油、红酒、咖啡、茶、可可也有这种有益作用)及其在空腹时和特别是餐后期间对血浆 TG 的有益影响的新证据正在不断增加。

至于鱼的摄入，为了预防心血管疾病建议普通人群每周至少摄入两份，同时定期摄入其它食物来源(坚果，大豆和亚麻油)的 n-3 多不饱和脂肪酸。对于心血管疾病的二级预防，因为最近的证据显示已经出现心血管事件的个体补充 n-3 多不饱和脂肪酸没有获益，因而不再推荐其补充 n-3 多不饱和脂肪酸。既往提示补充  $\omega$ -3 脂肪酸可获益的随机对照临床试验未采取盲态或者使用了低剂量的标准心血管药物(如他汀类)。

盐的摄入量应限制在 <5 g/天，不仅要减少用于食物调味的盐量，尤其要减少摄入加盐腌制品；高血压或代谢综合征的个体更应严格限制摄盐量。<sup>132-134</sup>

降低 TC 和 LDL-C 的食物选择汇总于表 13。盒状图 9 列出了管理心血管总风险的生活方式措施和健康食物的选择。应指导个体改变生活方式以降低 CVD 风险。如果可行的话，高风险受试者(特别是那些有血脂异常的受试者)应该接受专家的饮食建议。

### 盒状图 9 管理心血管总风险的生活方式措施和健康食物选择的总结

|  |
|--|
| 饮食建议通常需考虑当地的饮食习惯；但是，应提倡来自其他文化的健康食品选择。  |
| 不应挑食。应调整能量摄入以防止超重和肥胖。  |
| 应鼓励摄入水果、蔬菜、豆类、坚果、全谷物食品和鱼类(特别是油性的)。   |
| 应该用上述食物和单不饱和脂肪酸(特级初榨橄榄油)和多不饱和脂肪(非热带植物油)替代富含反式脂肪和饱和脂肪(硬人造黄油、热带植物油、脂肪或加工过的肉类、糖、奶油、黄油、普通奶酪)的食物，以保持反式脂肪 < 总能量 1.0% 和饱和脂肪 < 10% (高血浆胆固醇时 < 7%)。 |
| 应通过避免餐桌上的精致食盐和限制烹饪用盐，并通过选用新鲜或冷冻的无盐食品减少盐的摄入量至 5 g/天；许多加工食品和方便食品(包括面包)的含盐量高。   |
| 对于喝酒精饮料的个体，应建议适度饮用(女性 < 10 g/天和男性 < 20 g/天)；高甘油三酯血症患者应戒酒。  |
| 应限制摄入添加糖的饮料和食品，尤其是软饮料，特别是对于那些超重、有高甘油三酯血症、代谢综合征和糖尿病的个体。   |
| 应鼓励进行体育活动，目标是每天至少进行 30 分钟的日常体育运动。  |
| 应避免使用和接触烟草制品。  |

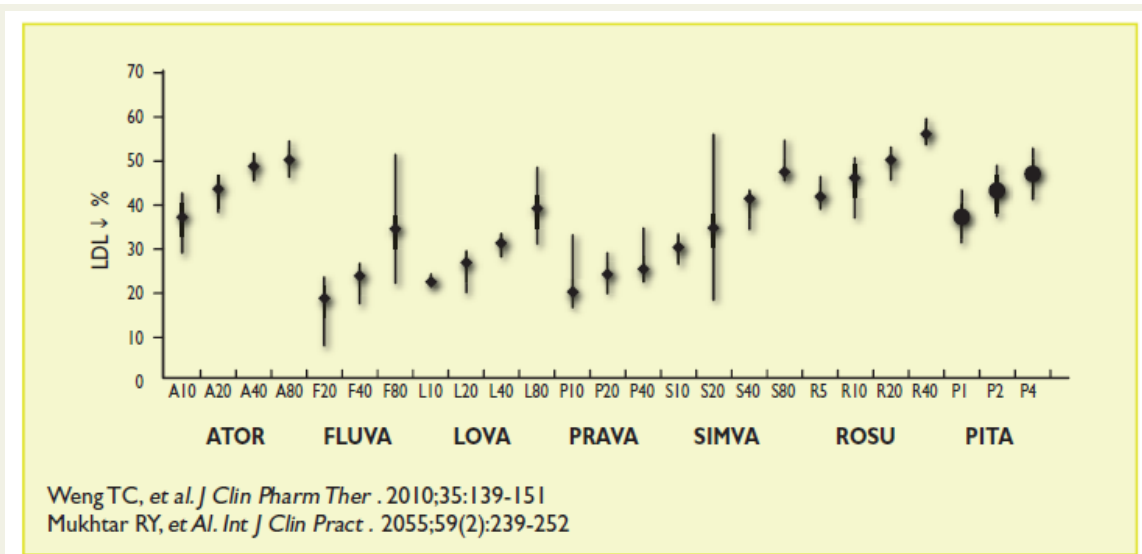
## 6. 高胆固醇血症治疗药物

### 6.1 他汀类药物

#### 6.1.1 作用机制

他汀类药物竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶活性，减少肝脏中的胆固醇合成。细胞内胆固醇浓度降低导致肝细胞表面的低密度脂蛋白受体 LDLR 的表达水平升高，使肝脏经血摄取 LDL-C 的水平升高，血浆中的 LDL-C 以及其他含 apoB 的脂蛋白(如富含甘油三酯的颗粒)浓度降低。

LDL-C 下降程度呈剂量依赖性，且不同他汀类药物的下降程度不一(补充图 A 和补充表 A)。<sup>191</sup> 相同用药剂量下 LDL-C 下降程度也具有相当大的个体间差异。<sup>61</sup> 临床研究中他汀类药物治疗反应差某种程度上是依从性不佳导致的，但也有可能是负责胆固醇代谢以及肝脏对他汀类药物进行摄取和代谢的相关基因存在差异，因遗传背景不同所致。<sup>192,193</sup>



**补充图 A** 他汀类药物治疗等效性的系统评价与荟萃分析。ATOR = 阿托伐他汀；FLUVA = 氟伐他汀；LOVA = 洛伐他汀；PRAVA = 普伐他汀；SIMVA = 辛伐他汀；ROSU = 瑞舒伐他汀；PITA = 匹伐他汀。

**补充表 A** 从起始数值来看低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)达到目标需要降低的百分比数值。

| 起始 LDL-C |         | 达到 LDL-C 目标所需的降低程度, %   |                          |                        |
|----------|---------|-------------------------|--------------------------|------------------------|
| mmol/L   | ~mg/dL  | <1.8 mmol/L (~70 mg/dL) | <2.6 mmol/L (~100 mg/dL) | <3 mmol/L (~115 mg/dL) |
| >6.2     | >240    | >70                     | >60                      | >55                    |
| 5.2-6.2  | 200-240 | 65-70                   | 50-60                    | 40-55                  |
| 4.4-5.2  | 170-200 | 60-65                   | 40-50                    | 30-45                  |
| 3.9-4.4  | 150-170 | 55-60                   | 35-40                    | 25-30                  |
| 3.4-3.9  | 130-150 | 45-55                   | 25-35                    | 10-25                  |
| 2.9-3.4  | 110-130 | 35-45                   | 10-25                    | <10:                   |
| 2.3-2.9  | 90-110  | 22-35                   | <10:                     | -                      |
| 1.8-2.3  | 70-90   | <22:                    | -                        | -                      |

此外还应考虑一些可能引发高胆固醇(例如甲状腺功能减退)的情况。事实上正因为他汀类治疗反应存在个体间差异,才更需要治疗开始时监控个体反应。

### 6.1.2 临床研究中的心血管疾病预防功效

他汀类药物是心血管疾病预防领域研究最多的药物之一,而当前的治疗指南并不完全适用于所有的研究。一些大规模试验发现,他汀类药物能以初级和二级预防的形式显著降低所有性别和年龄段的受试者的心血管疾病发病率和死亡率。他汀类药物已被证实可减慢动脉粥样硬化进展,甚至使动脉粥样硬化复原。

荟萃分析。目前已有大量荟萃分析探讨了他汀类药物在更大规模人群中以及在不同亚组中的作用。<sup>64-66,68,129,194-200</sup>例如,大型胆固醇治疗试验(CTT)的分析数据中包含了超过 170000 名参与者以及 26 项他汀类药物的随机对照试验(RCT)。<sup>64</sup>该试验称,LDL-C 每降低 1.0mmol/L(40mg/dL),全因死亡率下降 10%,心血管疾病死亡减少 20%。LDL-C 每降低 1.0mmol/L(40mg/dL),重大冠状动脉不良事件风险降低 23%,卒中风险降低 17%。所有亚组均产生了相近的获益。第一年就出现显著的治疗差异,在之后的年份中变得更高。



没有观察到服用他汀类药物的受试者出现非心血管疾病死亡风险升高(例如癌症)。其他荟萃分析也得出了相同的结论,从而验证了这些结果。这些荟萃分析大部分都囊括了初级以及二级预防。接受初级预防的患者处于较低风险中,因此他汀类药物带来的绝对获益可能相对不明显。数项荟萃分析专门研究了他汀类药物作为初级预防的作用。<sup>66,68,199</sup>其中最大规模的试验在2013年以科克伦评论的形式发表。<sup>200</sup>这项分析包含的19项研究使用了不同的他汀类药物,受试者准入标准也有所不同。该分析发现,LDL-C 每降低 1.0mmol/L(40mg/dL),全因死亡率下降 14%,心血管疾病事件减少 27%,致死性和非致死性冠状动脉事件减少 27%,卒中减少 22%。初级预防的相对风险降低程度与二级预防基本一致。血管疾病低风险人群接受他汀类治疗的分析也得出了相似的结果。<sup>66</sup>然而需要强调的是,低风险人群也具有较低的绝对风险降低程度。

目前从荟萃分析中获得的证据表明,临床获益很大程度上与他汀类药物的种类无关,而是取决于 LDL-C 的降低程度,因此所使用的他汀类药物类型应该能够反映患者的 LDL-C 目标水平。

建议采用以下方案。

- 评估受试者的总体心血管风险。
- 请患者参与心血管风险管理的决策过程。
- 确定其风险水平所对应的 LDL-C 目标。
- 计算达到该目标需要 LDL-C 降低的百分比数值。
- 选择某种在某个剂量下通常能够产生这种降低效果的他汀类药物,并确定这一剂量。
- 不同人对他汀类药物的反应不同,因此可能需要上调用药剂量。
- 如果采用他汀类药物的最大耐受剂量也无法达到目标,可以考虑组合用药。
- 此外,如果受试者处于极高风险或高风险中,则要求 LDL-C 水平下降 $\geq 50\%$ 。

当然在选择药物时有一些通用标准。确定最终药物种类及剂量时,受试者临床状态、合并用药、药物耐受性、当地治疗条件和药物成本等因素会产生重要的影响。

**他汀类药物的其他作用。**他汀类药物的主要作用是降低 LDL-C,但也有一些其他的潜在重要作用(他汀类药物多效性)。<sup>201,202</sup>这些作用中,可能与预防心血管疾病有关的为抗炎和抗氧化作用。体外研究和实验系统都显示他汀类药物具有这些作用,但这些作用是否具有临床相关性仍存在争议。<sup>203</sup>

此外,已有研究探讨了他汀类药物对其他临床病症的作用,包括老年痴呆,<sup>204</sup>肝脂肪变性,<sup>205</sup>癌症,<sup>206,207</sup>静脉血杀 UN 形成<sup>208</sup>多囊卵巢综合征。<sup>209</sup>所获得的数据存在一些争议,因此尚无法证明对这些病情具有临床相关性作用。

他汀类药物还能使甘油三酯降低 30-50%, HDL-C 升高 5-10%。他汀类药物对 HTG 的适应症请参考第 7.4 节。

近期有一篇科克伦分析回顾了他汀类药物对阿尔兹海默症的可能作用,结论是无法确定他汀类药物具有积极效果。此外,一些病例报告中他汀类药物的神经认知类副作用并没有在更大的患者群体或在荟萃分析中得到验证。<sup>210</sup>

### 6.1.3 他汀类药物不良反应

他汀类药物在吸收、生物利用度、血浆蛋白结合度、排泄和溶解性方面都具有差异。洛伐他汀和辛伐他汀属于前体药物,而其他他汀类药物在服用时都属于活化形式。这些药物的吸收比率在 20 到 90%之间不等。除了普伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀外,许多他汀类药物在肝脏细胞色素 P450 同工酶(CYP)作用下被大量代谢。这些酶主要在肝脏和肠壁表达。他汀类药物通常耐受性良好,但开具他汀类处方时也需要考虑一些不良反应。

**肌肉。**肌肉症状是他汀类药物最常见的临床相关不良反应。<sup>57</sup>横纹肌溶解是他汀类药物导致肌肉病变中最严重的一种,特征包括肌肉剧痛、肌肉坏死,以及可能引发肾衰竭和死亡的肌红蛋白尿症。发生横纹肌溶解时,肌酸激酶(CK)会升高到正常值上限的至少 10 倍,有时常常升高到 40 倍。<sup>211</sup>横纹肌溶解的发生频率估计在 1-3 例/100000 患者-年。<sup>212</sup>另一种更常见的肌肉不良反应是肌肉疼痛和压痛(肌痛症),但不伴随 CK 升高或重大功能丧失。然而这种不良反应的实际发生频率并不清楚,不同报告之间存在差异。对随机对照试验进行荟萃分析没有发现他汀类药物治疗组的发生频率升高。<sup>213,214</sup>另一方面,观察性研究报告的发生频率在 10%到 15%之间。<sup>215,216</sup>一项专门调查他汀类药物引发肌肉症状的研究称,与肌肉不良反应相关的患者投诉频率约为 5%。<sup>217</sup>此类反应的诊断依据是临床观察以及停用他汀类药物后症状是否消失,以及重新开始服用后症状是否再次出现。这些症状常常比较模糊,也很难确定与他汀类药物的关联。当患者具有 CVD 高风险时,必须在患者脱离他汀类治疗获益之前进行明确诊断。目前已确定肌肉不良反应的风险因素。其中尤其要注意与联用药物的相互作用(见下文)。补充材料中说明了出现肌肉症状时推荐的实用处理方法。当患者具有 CVD 高风险或极高风险时,应考虑采用最高耐受剂量的他汀类药物,并联合胆固醇吸收抑制剂,可行时也可以使用 PCSK9 抑制剂。<sup>218,219</sup>一些研究表明每 2 天服用一次或 1 周服用 2 次阿托伐他汀或瑞舒伐他汀就能产生明显的降 LDL-C 作用。<sup>57,220</sup>尽管目前还没有临床终点试验,但无法耐受每天服用他汀类药物的高风险患者应考虑采用这种治疗方案。

**肝。**通常根据血浆中的丙氨酸转氨酶(ALT)水平来评估肝细胞损伤。

接受他汀类药物治疗的患者会出现 ALT 轻微升高(0.5-2.0%)，使用强效或大剂量时更为常见。临床相关性 ALT 升高的常见定义是在两种情况下升高到正常值上限(ULN)的 3 倍。ALT 轻微升高通常与肝毒性或肝功能改变无关。这种状态发展到肝功能衰竭的可能性非常小，因此不再建议在他汀类治疗期间对 ALT 进行常规监控。<sup>221</sup> 对他汀类药物治疗时因脂肪变性导致 ALT 轻微升高的患者进行研究，未发现他汀类药物导致肝脏疾病恶化。<sup>222-224</sup>

**Diabetes.** 接受他汀类药物治疗的患者出现血糖紊乱以及 2 型糖尿病的风险升高。一项包含了 91140 名受试者的荟萃分析显示，治疗组的相对风险比安慰剂组高 9%。绝对风险升高了 0.2%。

此外还观察到糖化血红蛋白(HbA1c)水平出现无临床意义的轻微升高。4 年内导致一例糖尿病所需要的人数约为 255 人。<sup>225</sup> 然而所用的他汀类药物效力越强、剂量越高，糖尿病风险就越高，<sup>226</sup> 老年人以及具有体重超重、胰岛素抵抗等其他糖尿病风险因素的人发生糖尿病的风险相对更高。<sup>227</sup> 总的来说，高风险患者 CVD 风险的绝对下降幅度胜过了糖尿病发生率轻微增高可能带来的不良效果。

**肾。** 目前他汀类药物对肾功能的影响仍存在争议。近期的一项科克伦分析无法从包含了肌酐清除率数据的研究中找到依据证明他汀类药物对肾功能具有有益影响，同时也没有观察到有害影响。<sup>228</sup> 有报告称所有他汀类药物都会导致蛋白尿频率升高，而对瑞舒伐他汀进行了更细致的分析，原因是该药在较高剂量(80mg)下会引发高频率蛋白尿。报告称在 80mg 剂量下，发生频率为 12%。剂量调整到最高 40mg 时，发生频率明显降低，与其他他汀类药物的频率抑制。他汀类药物引起的蛋白尿症状是从肾小管产生的，原因可能是肾小管重吸收减少，而不是因为肾小球功能紊乱。<sup>229</sup> 实验系统观察到肾脏细胞的胞饮作用减少。他汀类药物引起的胞饮作用减少与胆固醇合成抑制直接相关。<sup>230</sup> 临床试验中蛋白尿的出现频率通常比较低，大多数时候治疗组的频率并不高于安慰剂组。<sup>231</sup>

#### 6.1.4 相互作用

他汀类药物有一些重要的药物相互作用有可能增加不良反应的风险。表 15 总结了他汀类药物代谢过程中涉及到的代谢途径抑制剂和诱导剂。除了普伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀外，目前所有的他汀类药物都会在 CYP 作用下经历主要的肝脏代谢。这些同工酶主要在肝脏和肠道表达。普伐他汀不通过 CYP 体系代谢，而是在硫酸盐化作用和结合作用下代谢。CYP3A 同工酶表达量最丰富，但 CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 等其他同工酶也常常参与他汀类药物的代谢过程。因此这些 CYP 的其他药理学作用底物也可能干扰他汀类药物代谢。相反，他汀类药物也可能干扰其他药物在相同酶体系中代谢的过程。

**表 15 经 CYP3A4 代谢，有可能与他汀类药物相互作用而导致肌病和横纹肌溶解风险升高的药物**

| 抗感染药       | 钙拮抗剂 | 其他   |
|------------|------|------|
| 伊曲康唑       | 维拉帕米 | 环孢素  |
| 酮康唑        | 地尔硫卓 | 达那唑  |
| 泊沙康唑       | 氨氯地平 | 胺碘酮  |
| 红霉素        |      | 雷诺嗪  |
| 克拉霉素       |      | 葡萄柚汁 |
| 泰利霉素       |      | 奈法唑酮 |
| HIV 蛋白酶抑制剂 |      | 吉非罗齐 |

据 Egan and Colman<sup>232</sup> 以及 Wiklund et al.<sup>233</sup> 改编

他汀类药物与贝特类药物联用可能会增加肌病风险。吉非罗齐的风险最高，因此需避免将吉非罗齐与他汀类药物联用。他汀类药物与非诺贝特、苯扎贝特或环丙贝特联用时，肌病风险增高程度比较小。<sup>234,235</sup>

他汀类药物与盐酸联用时肌病风险是否升高存在一定的争议，但一些近期综述没有发现该药与肌病风险升高有关。<sup>236,237</sup>

## 6.2 胆汁酸螯合剂

### 6.2.1 作用机制

肝脏以胆固醇为原料合成胆汁酸，并将其释放至肠腔中，但大部分胆汁酸会以主动吸收的形式从末端回肠返回到肝脏。发现较早的两种胆汁酸螯合剂消胆胺和考来替泊都属于胆汁酸结合交换树脂。近期则引入了合成药物考来维仑。胆汁酸螯合剂不会被系统吸收，也不会被消化酶改变结构，因此产生的临床获益属于间接效应。这些药物与胆汁酸结合，组织胆汁酸进入血液，从而可以将很大一部分胆汁酸移出肝肠循环。肝脏在耗尽胆汁的情况下会利用肝脏中的胆固醇进行更多的合成。返回肝脏的胆汁酸减少会导致辅助肝脏利用胆固醇合成胆汁酸的关键酶水平升高，尤其是 CYP7A1。胆固醇转变成胆汁酸的代谢过程增多会导致肝脏 LDLR 活性出现代偿性增加，将 LDL-C 清除出循环，从而降低 LDL-C 水平。这些药物也能降低高血糖患者的血糖水平。一项近期的科克伦综述发现，在其他抗糖尿病药物基础上添加考来维仑有显著的血糖控制作用；然而，仍有必要进一步研究该药对心血管风险的影响。<sup>238</sup>

### 6.2.2 临床研究中的疗效

在消胆胺 24g、考来替泊 20g 或考来维仑 4.5g 的最高剂量下观察到 LDL-C 降低了 18-25%。临床研究未报告这些药物对 HDL-C 有任何明显影响，但发现一些有倾向患者可能会出现甘油三酯升高。



临床试验中,胆汁酸螯合剂通过减少高胆固醇血症受试者的心血管事件很大程度上证明了其降低 LDL-C 的作用,所产生的获益与 LDL-C 降低幅度成正比。然而,这项研究进行的时候许多现代治疗药物尚未开发出来。<sup>239-241</sup>

### 6.2.3 不良反应和药物相互作用

这些药物即使在低剂量下也常常引发胃肠道不良反应(最常见的有胃肠胀气、便秘、消化不良和恶心),因此给临床应用造成了局限。开始治疗时选用低剂量以及随大量液体服下药物有助于减轻这些不良反应。应逐步上调剂量。报告称脂溶性维生素的吸收水平降低。此外这些药物也会增加某些患者的循环 TG 水平。

胆汁酸螯合剂与很多常见处方药都会产生明显的药物相互作用,因此需要在服用这些药物前 4 小时服用,或服用后 1 小时再服用。考来维仑代表了一种胆汁酸螯合剂的新形式,其耐受性优于消胆胺。考来维仑与其他药物的相互作用相对较少,可以与他汀类药物和一些其他药物共同使用。<sup>242</sup>

## 6.3 胆固醇吸收抑制剂

### 6.3.1 作用机制

依折麦布是首个抑制肠道摄取饮食和胆汁胆固醇而不影响对脂溶性营养物质的吸收的降脂药物。依折麦布能抑制肠道在刷毛缘水平对胆固醇的吸收[与 Niemann-Pick C1 样蛋白 1(NPC1L1)相互作用],从而减少运输至肝脏的胆固醇。运输到肝脏的胆固醇减少时,肝脏会上调 LDLR 表达水平,从而增加 LDL-C 从血液中的清除。

### 6.3.2 临床研究中的疗效

临床试验中,依折麦布单药疗法能使高胆固醇血症患者的 LDL-C 水平下降 15-22%。依折麦布与一种他汀类药物联用能使 LDL-C 下降幅度增加 15-20%。辛伐他汀与依折麦布主动脉狭窄(SEAS)<sup>243</sup>试验以及心肾功能保护(SHARP)试验分别在患有主动脉狭窄和患有 CKD 的受试者中调查了依折麦布与辛伐他汀联用的效果(见第 9.7.3 和 9.9.2 节)。SEAS 和 SHARP 试验中,辛伐他汀-依折麦布治疗组与安慰剂组相比都出现了心血管事件减少。<sup>243,244</sup>

在 IMPROVE-IT 研究中:维多灵疗效国际试验(IMPROVE-IT)在患者发生 ACS 事件后在辛伐他汀(40mg)基础上添加了依折麦布。<sup>63</sup>共有 18144 名患者接受随机分配,5314 名患者在 7 年时间内发生了 CVD 事件;服用有辛伐他汀加依折麦布组的患者比对照组少发生 170 起事件( $P=0.016$ )。辛伐他汀组在研究过程中的平均 LDL-C 水平为 1.8mmol/L,而服用依折麦布加辛伐他汀的患者的平均 LDL-C 水平是 1.4mmol/L。此外,该试验中缺血性卒中风险下降了 21%( $P=0.008$ )。

没有任何证据表明 LDL-C 进一步下降引发了任何伤害。在使用他汀类药物治疗已经达到目标的患者中,添加依折麦布带来的绝对获益较小,但仍具有显著性。然而,该研究得出的证据证明,使用他汀类药物之外的方法降低 LDL-C 是有益的,且不会带来不良反应。NPC1L1 位点基因变异的相关研究也认为依折麦布能带来有益作用。自然出现导致蛋白失活的位点变异与血浆 LDL-C 水平下降以及 CAD 风险降低之间存在关联。<sup>245</sup>

与 PRECISE-IVUS 试验等其他研究<sup>246</sup>结合起来看,IMPROVE-IT 试验为下列假说提供了依据:当他汀类药物在最大耐受剂量仍无法达到治疗目标,或患者不耐受他汀类药物、具有药物禁忌症时,应将依折麦布作为二线疗法与他汀类药物联用。

### 6.3.3 不良反应和药物相互作用

依折麦布能被人体快速吸收并大量代谢为具有药理活性的葡萄糖苷酸依折麦布。依折麦布的推荐剂量为 10mg/天,可以在早晨或晚上服用,空腹或餐后均可。年龄、性别或人种对依折麦布的药代动力学属性没有临床意义影响,具有轻度肝损伤或轻至重度肾功能不全的患者也不需要调整剂量。依折麦布可以与任何剂量与种类的他汀类药物共同服用。目前未报告任何重大不良反应;最常见的不良反应是肝酶中度升高和肌肉痛。

## 6.4 PCSK9 抑制剂

### 6.4.1 作用机制

最近出现了一类新药 PCSK9 抑制剂,以 LDLR 调控过程中的一种蛋白(PCSK9)为作用对象。<sup>247</sup>血浆中该蛋白的水平/功能升高时,能与 LDLR 结合,促进 LDLR 被溶酶体代谢而减少 LDLR 表达,增加血浆 LDL-C 浓度,而较低的 PCSK9 水平/功能则与较低的血浆 LDL-C 水平相关。<sup>248</sup>目前开发的治疗策略主要是在不考虑是否已采用降脂疗法的情况下使用单克隆抗体将 LDL-C 水平降低约 60%。其作用机制与 PCSK9 血浆水平降低有关,使其无法与 LDLR 结合。这种相互作用能诱导 LDLR 发生胞内降解,PCSK9 循环水平降低后会导致细胞表面的 LDLR 表达升高,从而降低 LDL-C 循环水平。<sup>248</sup>

### 6.4.2 临床研究中的疗效

欧洲药品管理局(EMA)和美国食品药品监督管理局(FDA)最近批准了两种单克隆抗体(Mab)用于控制升高的血浆 LDL-C 水平。其降低 LDL-C 的能力在不考虑背景治疗(他汀类药物、依折麦布等)的情况下为 50-70%;3 期试验的初步数据显示,除了达到降 LDL-C 目标外,心血管事件也有所减少。<sup>115,116</sup>近期有一项荟萃分析证实了这些结果。<sup>249</sup>

未报告这些药物对 HDL-C 或血浆 TG 有任何重大影响。然而必须在起始血浆 TG 水平更高的人群中再次确认其对 TG 的影响。

从作用机制来看，这些药物能有效降低所有能在肝脏表达 LDLR 的患者的 LDL-C 水平。因此这种药理学治疗措施对绝大部分患者都有效，包括杂合子家族性高胆固醇血症(HeFH)患者，以及仍有很少一部分 LDLR 表达的杂合子家族性高胆固醇血症(HoFH)患者。受体缺乏的 HoFH 患者对这种疗法反应较差。

总 CV 风险极高的患者、采用最大耐受剂量的一线 and 二线疗法的 HeFH(以及一些 HoFH)且/或接受血浆分离置换法治疗的患者，以及不耐受他汀类药物且 LDL-C 水平一直很高的患者，适合使用这些药物进行治疗。

### 6.4.3 不良反应和药物相互作用

抗 PCSK9 Mab 一般每两周皮下注射一次，最高剂量 150mg。它们不会干扰口服吸收药物的药代动力学或药效动力学过程，因此不会发生相互作用。抗 PCSK9 Mab 不参与调控生物转化作用或细胞摄入/排出药物过程中涉及到的信号通路。最常报告的副作用有注射部位瘙痒和类似感冒的症状。有一些研究称患者报告神经认知功能受到影响的例子增多。这一结果有待进一步审查。<sup>250</sup>

## 6.5 烟酸

烟酸具有广谱调脂功能，能在 2g/天剂量下剂量依赖性地将 HDL-C 最多升高 25%，使 LDL-C 降低 15-18%，TG 降低 20-40%。烟酸在该剂量下具有将 LP(a)最多降低 30%的独特作用。两项烟酸的大型研究、一项缓释烟酸研究<sup>251</sup>以及一项烟酸加拉罗皮兰的研究<sup>252</sup>都没有发现有益作用，反而发现严重不良反应频率增高，导致欧洲目前未批准任何含有烟酸的药物。烟酸在高甘油三酯血症中的应用见第 7.6 节。

## 6.6 联合用药

很多患者通过单药疗法就能达到 LDL-C 目标，但也有很大一部分高风险受试者或 LDL-C 水平极高的患者需要添加其他治疗方法。也有一些患者不耐受他汀类药物，或不耐受较高剂量的他汀类药物。这些情况下应考虑采用联合疗法(表 19)。他汀不耐受的更多信息见补充图 C。

### 6.6.1 他汀类药物与胆固醇吸收抑制剂

上文已讨论过他汀类药物与依折麦布联用的情况(见第 6.3.2 节)。

### 6.6.2 他汀类药物与胆汁酸螯合剂

可以采用一种他汀类药物与消胆胺、考来替泊或考来维仑联用的方法达到 LDL-C 目标。在他汀类药物基础上添加一种胆汁酸螯合剂能使 LDL-C 进一步平均下降 10-20%。

然而，目前发表的临床结局试验都没有尝试将传统的胆汁酸螯合剂或考来维仑与其他药物联用。有研究根据冠状动脉造影结果发现这一组合能减少动脉粥样硬化。<sup>253</sup>

### 6.6.3 其他联合用药

FH 或其他汀类不耐受的高风险患者可以考虑其他药物组合。与单独使用胆汁酸螯合剂相比，依折麦布与胆汁酸螯合剂(考来维仑、考来替泊或消胆胺)联用能使 LDL-C 水平进一步下降，同时不会造成额外的不良反应。<sup>254</sup>目前尚没有针对这些药物组合展开任何临床结局研究。

服用稳定剂量他汀类药物的患者服用含植物甾醇的功能食品以及含植物固醇的片剂能使 LDL-C 水平进一步下降 5-10%，且这种药物组合耐受性和安全性良好。<sup>142,255</sup>植物甾醇和植物固醇应在饭后服用。然而目前还没有任何植物固醇或甾醇与其他降脂药物组合的试验探讨了 CVD 结局，因此尚不清楚这种组合能否降低 CVD 风险。不建议将红酵母与他汀类药物联用。

即使联用最大剂量他汀类药物与依折麦布仍然持续保持高 LDL-C 水平的极高风险患者或不耐受他汀类药物的患者，也可以考虑采用 PCSK9 抑制剂。

高胆固醇血症的推荐治疗方法见表 16。

表 16 高胆固醇血症的推荐药物治疗方法

| 建议  | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> | 参考 <sup>c</sup> |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| 在处方中设置他汀类药物为最大推荐剂量或最大耐受剂量，以达到治疗目标。  | I               | A               | 62, 64, 68      |
| 如不耐受他汀类药物，应考虑采用依折麦布或胆汁酸螯合剂，或二者联用。   | IIa             | C               | 239, 256, 257   |
| 如果未达到治疗目标，应考虑将他汀类药物与胆固醇吸收抑制剂联用。   | IIa             | B               | 63              |
| 如果未达到治疗目标，应考虑将他汀类药物与胆汁酸螯合剂联用。   | IIb             | C               |                 |
| 即使联用最大剂量他汀类药物与依折麦布仍然持续保持高 LDL-C 水平的极高风险患者，或不耐受他汀类药物的患者，也可以考虑采用 PCSK9 抑制剂。 | IIb             | C               | 115, 116        |

LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇; PCSK9 = 蛋白转化酶前蛋白转化酶枯草溶菌素 9。

<sup>a</sup> 推荐类别。

<sup>b</sup> 证据水平。

<sup>c</sup> 支持推荐目标值的参考文献。

## 7. 高甘油三酯血症治疗药物

### 7.1 甘油三酯与心血管疾病风险

尽管 TG 是否属于 CVD 风险因素仍有强烈争议，但近期一些数据认为富含 TG 的脂蛋白是 CVD 的风险因素。<sup>87</sup> 大型前瞻性研究发现，非空腹 TG 能比空腹 TG 更有效地预测 CAD 风险。<sup>98,99</sup> 使用孟德尔随机化设计的一些近期基因研究发现，非空腹 TG 水平以及残粒胆固醇与 CVD 事件风险升高和全因死亡率之间存在稳定关联。<sup>86,107</sup> 残粒胆固醇是这些研究计算出的一个参数，计算公式为 TC - (HDL-C + LDL-C)。这些基因数据进一步支持了残粒胆固醇作为动脉粥样硬化和 CVD 事件起因的地位。<sup>75</sup> 最近的研究发现残粒胆固醇是 TG 和残余物的一个良好的替代指标。<sup>90</sup> 约有三分之一的成年人 TG 水平 >1.7mmol/L(150mg/dL)，强调了 HTG 符合水平作为 CVD 风险因素的地位。<sup>258</sup> HTG 可能由许多不同原因引起(见表 17)，其中与 CVD 预防相关的最重要原因是其多基因的本质。

**表 17 高甘油三酯血症的可能原因**

|   |
|---|
| 遗传倾向  |
| 肥胖  |
| 2 型   |
| 饮酒情况  |
| 饮食富含单纯碳水化合物   |
| 肾脏疾病  |
| 甲状腺功能减退   |
| 妊娠(晚期妊娠阶段生理性甘油三酯浓度倍增)   |
| 病变蛋白血症以及全身性红斑狼疮等自身免疫性疾病   |
| 多种药物包括： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 皮质类固醇</li> <li>• 雌激素，尤其是口服雌激素</li> <li>• 他莫昔芬</li> <li>• 抗高血压药物：肾上腺素 β 阻滞剂(不同程度)，噻嗪类药物</li> <li>• Isotretinoin</li> <li>• 胆汁酸结合树脂</li> <li>• 环孢素</li> <li>• 抗逆转录病毒治疗方案(蛋白酶抑制剂)</li> <li>• 抗精神病药物：吩噻嗪类，第二代抗精神病药物</li> </ul> |

### 7.2 高甘油三酯血症的定义

不同的指导方针和治疗建议中对空腹 TG 水平升高的不同分类有不同的定义。<sup>67,259</sup>

EAS 共识文件将轻度至中度 HTG 定义为 TG>1.7mmol/L(150mg/dL)且 10mmol/L。<sup>260</sup> 在人口水平上，年龄/性别，人种/种族和生活方式是血清 TG 的调节因素。哥本哈根总人口中约有 27% 的人 TG>1.7mmol/Ld。<sup>75</sup> 严重 HTG 十分罕见，通常与单基因突变存在关联。严重 HTG 与胰腺炎风险升高存在关联。

### 7.3 血浆甘油三酯控制策略

理想的空腹 TG 水平是 ≤1.7mmol/L。首先需要考虑 HTG 的可能原因，并评估总体 CV 风险。主要目标是达到基于总体 CV 风险水平所推荐达到的 LDL-C 水平。与降低 LDL-C 能带来获益的大量确凿证据相比，降低已升高的 TG 水平能带来多少获益仍然缺少足够的支持，且相关依据主要来自于亚组分析或事后分析。然而近期一些证据指出 TG 是具有因果关系的风险因素，有可能为降 TG 策略提供支持(见表 18)。

**表 18 高甘油三酯血症药物治疗建议**

| 建议   | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> | 参考 <sup>c</sup> |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| TG>2.3mmol/L(200mg/dL) 的高风险患者应考虑接受药物治疗。                        | <b>IIa</b>      | <b>B</b>        | <b>261, 262</b> |
| 患高甘油三酯血症的高风险人群可以将他汀类药物作为降低 CVD 风险的首选药物。                        | <b>IIb</b>      | <b>B</b>        | <b>263, 264</b> |
| 如果高风险患者使用他汀类药物之后 TG 仍然 >2.3mmol/L(200mg/dL)，可以考虑将非诺贝特与他汀类药物联用。 | <b>IIb</b>      | <b>C</b>        | <b>261-264</b>  |

CVD = 心血管疾病；TG = 甘油三酯。

<sup>a</sup> 推荐类别。

<sup>b</sup> 证据水平。

<sup>c</sup> 支持推荐目标值的参考文献。

虽然空腹 TG>1.7 mmol/L (150 mg/dL)时会增加 CVD 风险，<sup>87</sup>，但只有当高风险患者 TG>2.3mmol/L(200mg/dL)，且改变生活方式也无法使其降低时才可以考虑使用药物来降 TG。可采用的药物干预方法包括他汀类药物、贝特类药物、PCSK9 抑制剂和 n-3 多不饱和脂肪酸 PUFA。

生活方式管理的更多信息请参见第 5 章。

### 7.4 他汀类药物

由于他汀类药物对死亡率以及大多数 CVD 结局相关指标有显著影响，需要降低总 CVD 风险以及中度升高的 TG 水平时可将其作为首选。



更高效的他汀类药物(阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀)能更有力地降低 TG 水平,尤其是大剂量应用时以及应用于 TG 升高的患者时。他汀类药物试验的亚组分析发现患有 HTG 的受试者的风险降低程度与甘油三酯血液水平正常的受试者相等。

## 7.5 贝特类药物

### 7.5.1 作用机制

贝特类药物是过氧化物酶体增殖物活化受体  $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ )的激动剂,能作用于调节脂质和脂蛋白代谢过程的多个步骤的转录因子。贝特类药物与 PPAR- $\alpha$  相互作用,可以吸引不同的辅酶因子,调节基因表达。因此贝特类药物能有效降低空腹 TG 水平、餐后 TG 以及富含 TG 的脂蛋白(TRL)残粒。贝特类药物升高 HDL-C 的效果中等。<sup>263</sup>

### 7.5.2 在临床试验中的疗效

贝特类药物的临床效果主要体现在以下五项前瞻性 RCT 中:赫尔辛基心脏研究(HHS)、退伍军人事务高密度脂蛋白干预试验(VA-HIT)、苯扎贝特梗塞预防(BIP)研究、非诺贝特干预糖尿病及事件减少(FIELD)研究,以及糖尿病患者心血管风险控制行动(ACCORD)研究(在他汀类疗法基础上添加了非诺贝特)。<sup>261,262,265-267</sup>

赫尔辛基心脏研究报告称吉非罗齐使 CVD 结局显著减少,但 FIELD 和 ACCORD 研究都没有发现总 CVD 结局减少。研究中报告了非致死性心肌梗死发生率下降,但通常都是事后分析的结果。这种效果在 TG 升高/HDL-C 水平低的受试者中更明显。然而其他结局指标的数据仍存在争议。只有 ACCORD 这一项研究分析了非诺贝特作为他汀类药物添加疗法的效果。近期的两项荟萃分析报告称没有产生总体获益。<sup>268,269</sup> 其他荟萃分析的结果显示,高 TG 患者的重大 CVD 事件减少,接受贝特类药物治疗的患者 HDL-C 降低,但 CVD 或总死亡率没有下降。<sup>270-272</sup> 因此贝特类药物对 CVD 结局的总体疗效比他汀类药物鲁棒性弱得多。总体来看,贝特类药物是否会带来获益仍需验证。

### 7.5.3 不良反应和药物相互作用

贝特类药物一般耐受性良好,不良反应轻微,有<5%的患者报告胃肠道不适,2%的患者有皮疹。<sup>273</sup> 总的来看,肌病、肝酶升高和胆石症是贝特类疗法最常见的不良反应。<sup>273</sup> FIELD 研究中发现,与安慰剂组相比,服用非诺贝特的受试者的胰腺炎(0.8% vs 0.5%)和肺部栓塞(1.1% vs 0.7%)发生率有微小但显著的升高,而深静脉栓塞(1.4% vs 1.0%)有非显著性升高趋势;这些发现符合其他贝特类研究的数据。<sup>261</sup> 与安慰剂组相比,服用非诺贝特的患者更常报告 CK(达到 ULN5 倍以上)和 ALT(ULN3 倍以上)升高,但这些异常升高在两个治疗组的发生率都保持在 1% 以下。FIELD 研究中,安慰剂组和非诺贝特组分别有 1 例和 3 例横纹肌溶解症。<sup>261</sup> 报告称贝特类单药疗法引发肌病的风险是他汀类药物的 5.5 倍。

CKD 患者的肌病风险较高,而不同的贝特类和他汀类药物组合所带来的风险也不同。原因可能是不同的贝特类药物与他汀类药物的葡萄糖酸化存在不同的药理相互作用。吉非罗齐通过抑制他汀类药物的葡萄糖酸化通路抑制其代谢,导致血浆他汀类药物浓度大幅升高。非诺贝特和吉非罗齐的药代动力学通路不同,因此组合起来以后肌病风险大幅减少。<sup>273</sup>

有报道称,贝特类药物在短期和长期研究中都会升高血清肌酐水平和同型半胱氨酸水平。贝特类药物造成的血清肌酐升高会在停药后完全逆转。荟萃分析的数据显示,计算出的肾小球滤过率(GFR)下降并不能说明肾功能受到任何不良影响。<sup>274</sup> 一般认为贝特类药物引起的同型半胱氨酸水平升高和 CVD 风险关系不大。然而,贝特类药物引起的同型半胱氨酸水平升高有可能降低 HDL-C 和 apoA1 的升高趋势,因而从结局参数来看贝特类药物带来的获益可能不如预期那么大。<sup>275</sup> 同型半胱氨酸水平高也会促进血栓形成,FIELD 研究发现深静脉栓塞增加趋势与基线同型半胱氨酸水平之间存在关联,但没有观察到贝特类引起的半胱氨酸水平升高与静脉血栓栓塞事件存在任何关联。<sup>276</sup>

## 7.6 烟酸

### 7.6.1 作用机制

文献报道称烟酸可以减少脂肪酸流至肝脏,以及减少肝脏的极低密度脂蛋白 VLDL 分泌。这某种程度上是因为其作用于脂肪组织中的激素敏感型脂肪酶。烟酸在肝脏和脂肪组织中都存在关键作用位点。烟酸抑制肝脏中的二酰基甘油酰基转移酶-2(DGAT-2),导致肝脏排泄 VLDL 颗粒的过程减少,同时 IDL 和 LDL 颗粒的排泄也有所减少。<sup>277</sup> 烟酸升高 HDL-C 和 apoA1 的主要途径是激活肝脏产生 apoA1。<sup>277</sup> 烟酸对脂肪细胞中的脂肪分解和脂肪酸动员的影响目前已经十分清楚了。

### 7.6.2 在临床试验中的疗效

烟酸对血脂和血脂蛋白具有多重功效。<sup>277</sup> 烟酸不仅能有效降低 TG,也能降低 LDL-C,反映出其对所有含 apoB 的蛋白都有类似的作用。烟酸能增加含 apoA1 的脂蛋白,从而使 HDL-C 和 apoA1 增多。每天摄入 2g 烟酸即可使 TG 降低 20-40%,LDL-C 降低 15-18%,HDL-C 升高 15-35%。<sup>257,277,278</sup> 家族性动脉粥样硬化治疗研究(FATS)以及 HDL-动脉粥样硬化治疗研究(HATS)都报告了烟酸对血管造影术测量指标产生的有利影响。<sup>279</sup>

两项大型随机临床试验[低 HDL/高甘油三酯代谢综合征患者的动脉粥样硬化干预:对全球卫生结局的影响(AIM-HIGH),以及心脏保护研究 2-针对 HDL 进行治疗以降低血管事件发生率(HPS2-THRIVE)]分别在辛伐他汀基础上添加缓释(ER)烟酸或安慰剂,以及给接受辛伐他汀(某些指定患者同时使用依折麦布)的患者使用 ER 烟酸/拉罗皮兰或安慰剂,但都未能报告这些疗法对心血管结局有任何有益影响,从而给烟酸在脂肪管理中的地位 and 临床获益带来了挑战。<sup>251,252</sup>

此外烟酸治疗组严重不良反应的发生频率也有所升高。由于 EMA 吊销了 ER 烟酸/拉罗皮兰的销售许可，欧洲已无法将该药作为治疗选项。

## 7.7 n-3 脂肪酸

### 7.7.1 作用机制

n-3 脂肪酸[二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸 DHA] 在药理剂量下可用于降低 TG。n-3 脂肪酸(2-4g/天)能影响血脂和脂蛋白，尤其是 VLDL 浓度。其机制尚不明确，但可能某种程度上与和 PPAR 的相互作用以及 apoB 分泌水平下降有关。

### 7.7.2 在临床试验中的疗效

n-3 脂肪酸能降低 TG，但对其他脂蛋白的影响很小。n-3 脂肪酸处方药的临床应用仍需要获得临床结局的更多详细数据支持。<sup>280</sup>用于降低 TG 的总 EPA 和 DHA 推荐剂量不一，在 2 到 4g/天之间。近期有 3 项在高 TG 受试者中使用 EPA 的研究称，血清 TG 水平出现了剂量依赖性的显著下降，最高下降达 45%。<sup>281-283</sup>荟萃分析也报告了 omega-3 脂肪酸具有降低血清 TG 的作用。<sup>284</sup>一项囊括了 20 项试验的 63030 名受试者的荟萃分析表明，omega-3 脂肪酸对复合 CV 事件{相对风险[RR]0.96[95%置信区间(CI)0.90,1.02]；P=0.24}或总死亡率[RR=0.95(95%CI 0.86,1.04)；P=0.28]总体上没有产生影响。主要副作用为胃肠道不适。<sup>285</sup> FDA 已经批准将 n-3 脂肪酸(处方产品)作为 TG>5.6mmol/L(496mg/dL)时的餐外辅助产品。近期日本一项在高胆固醇血症患者中展开的研究称 CVD 结局减少了 19%，<sup>286</sup>但数据仍具有不确定性，且临床疗效似乎与对脂类的影响无关。<sup>287,288</sup>目前有两项随机安慰剂对照试验正在研究 EPA 对血清 TG 升高受试者的 CVD 结局的影响，分别是：EPA 干预减少心血管事件试验(REDUCE-IT)以及高 CV 风险的高甘油三酯血症患者使用 EpaNova 以评估他汀类药物降低残余风险效果的结局研究(STRENGTH)。REDUCE-IT 计划招募约 8000 名受试者，而 STRENGTH 计划招募 13000 名受试者。

### 7.7.3 安全性与相互作用

n-3 脂肪酸安全性良好，没有出现具有临床意义的药物相互作用。然而其抗血栓形成作用可能会增加出血倾向，尤其是与阿司匹林/氯吡格雷联用时。近期有一项研究的数据认为前列腺癌与饮食中大量摄入 n-3PUFA 有关。<sup>289</sup>

**表 19 不同联合用药对混合性血脂异常的管理作用**

在监控肌病事件时也可以考虑联用他汀类药物与贝特类药物，但应避免与吉非罗齐联用。

如果他汀类药物或贝特类药物无法控制 TG，则可以考虑开 n-3 脂肪酸处方来进一步降 TG，这些联合用药是安全且可耐受的。

TG = 甘油三酯。

## 8. 影响高密度脂蛋白胆固醇的药物 (表 20)

低水平 HDL-C 是早期动脉粥样硬化风险的一个独立的有力指标，HDL-C 水平与该疾病发生的风险成负相关。<sup>83</sup>另外，低水平 HDL-C 在 0.65-1.17 mmol/L (25-45 mg/dL)范围内导致的 CV 风险加剧尤其严重。<sup>260</sup>一份来自四项涉及使用血管内超声评价冠状粥样斑块体积变化的干预试验的 Meta 分析结果显示，HDL-C 水平上升幅度≥7.5%，同时 LDL-C 降低至目标值 2.0 mmol/L。<sup>290</sup>

**表 20 是否考虑低高密度脂蛋白胆固醇药物治疗的建议。**

| 建议  | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> | 参考 <sup>c</sup> |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| 他汀类药物和贝特类药物可以同等程度的升高 HDL-C 水平，可以考虑使用这些药物。 | I <b>b</b>      | B               | 262, 292        |
| 贝特类药物升高 HDL-C 的疗效在 2 型糖尿病患者身上可能有所减弱。      | I <b>b</b>      | B               | 261, 262        |

HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇。

<sup>a</sup> 推荐类别。

<sup>b</sup> 证据水平。

<sup>c</sup> 支持推荐目标值的参考文献。

2 型糖尿病受试者或患有混合性或合并性血脂异常，肾功能和肝功能不全或自身免疫性疾病的受试者，其血浆 HDL-C 水平通常偏低。除了低 HDL-C 水平特点，这些疾病通常兼有中度或重度 HTG(高甘油三酸酯血症)。富含甘油三酯的脂蛋白(主要指极低密度脂蛋白 VLDL)的血管内代谢与 HDL 的代谢密切相关。药物诱导的 HDL-C 升高可能会导致 VLDL 和 LDL 两胆固醇含量的减少。在这些情况下，VLDL 胆固醇(VLDL-C)和 LDL-C 减少的程度根据药物不同的作用机制而有所区别。另外，药物剂量以及基础的脂类表型也会有所差异。



此外，脂类水平处于最低基础值的受试者，其在接受药物治疗后，HDL-C 升高的百分比似乎更高。

升高低水平 HDL-C 的可选方案相对较少。虽然通过改变生活方式，包括减重，运动，戒烟和适量饮酒可能会提高 HDL-C 水平（升幅可高达 10%），如果想升高 HDL-C 水平，许多患者仍需要寻求药物干预。然而，直到现在仍没有明确直接的证据表明提高 HDL-C 水平的确可以预防 CVD。最近开展的旨在验证该推论的研究 [ILLUMINATE 研究 (Torcetrapib)，Dalcetrapib Outcomes 研究 (DAL-OUTCOMES)，ACCELERATE 研究 (evacetrapib)，HPS2-THRIVE 研究 (烟酸联合他汀类药物)，AIM-HIGH 研究 (烟酸对背景他汀类药物的影响)] 并未能证明提高 HDL-C 水平有助于预防 CVD，虽然最后两项研究群体可能不是最佳的选择。正在进行的关于胆固醇酯酶转移蛋白 (CETP) 抑制剂的研究，即 Anacetrapib 通过脂质调节作用的随机化评估研究，将会提供更多信息。

## 8.1 他汀类药物

他汀类药物可以适度升高 HDL-C 水平。<sup>291</sup> 一份关于几项血脂异常患者的干预研究的 Meta 分析结果显示，使用不同的他汀类药物，HDL-L 升高水平随剂量发生变化；上升幅度主要在 5-10% 之间。由于他汀类药物可以显著降低可诱导动脉粥样硬化的含有 apoB 的脂蛋白水平，所以很难评价 HDL-C 含量变化对 CV 风险降低的影响程度，而他汀类药物干预试验已一致证明他汀类药物可以降低 CV 发生的整体风险。然而，新靶点治疗 (TNT) 试验显示，他汀类药物治疗仅能部分纠正 CV 风险特异相关的低 HDL-C 水平。<sup>292</sup>

## 8.2 贝特类药物

贝特类药物，作为一大类药物，在调节致病性脂质水平，同时降低 TG 水平 (降幅高达 50%)，升高 HDL-C 含量 (短期研究显示升幅可高达 10 - 15%) 的作用方面有所区别。然而，在患有 2 型糖尿病受试者身上开展的长期干预试验显示，贝特类药物的升 HDL 作用显著降低 (~5%)；<sup>261,262</sup> 该差异似乎反映了药物对 PPARs 相对亲和力的区别，尤其是与 PPAR- $\alpha$  亲和力的差异。<sup>293</sup>

## 8.3 烟酸

烟酸似乎可以部分通过降低 HDL 代谢，并主要借助增加肝脏 apoA1 的合成来提高 HDL-C 水平。后者作用与 HDL 功能最为相关。<sup>263</sup> 其临床试验的疗效，副作用以及药物相互作用情况见第 7.6 节。

## 8.4 胆固醇酯酶转运蛋白抑制剂

截至目前，提高低水平 HDL-C 最有效的药理途径包括直接使用小分子抑制剂 CETP 干预，该药物可以剂量依赖性的诱导 HDL-C 升高，升幅  $\geq 100\%$ 。

三种最初开发的 CETP 抑制剂包括 torcetrapib, dalcetrapib 和 anacetrapib，其中，torcetrapib 因一项研究 (torcetrapib 控制脂质水平以探讨其对动脉粥样硬化的影响试验 (ILLUMINATE)) 发现其导致过高死亡率而被终止研究。<sup>294</sup> 一项胆固醇酯酶转运蛋白抑制剂 Evacetrapib 对高风险性血管疾病患者试验 (ACCELERATE) 的临床疗效评价研究显示，evacetrapib 未表现出对急性冠心病受试者的有效性，因而被终止实验。

回顾性分析显示，torcetrapib 的副作用可能主要与肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的激活导致的脱靶毒性相关。dalcetrapib 试验 (Dal-OUTCOMES) 结果显示，该药物对急性冠状动脉综合征 (ACS) 患者无疗效。anacetrapib (REVEAL) 三期试验仍在继续。

## 8.5 未来展望

寻求提高 HDL-C 和 apoA1 水平同时对动脉粥样硬化和冠状动脉疾病有效的药物研究即将出现突破性进展。该类药物的研究方向主要集中在 apoA1 模拟肽的开发，此类药物不仅可以激活细胞胆固醇外排，也可发挥大量的生物活性作用，包括抗炎和免疫调节作用。然而，遗传学研究暗示低 HDL-C 水平可能不会引起 CVD，这一发现对这些治疗选择的可能性带来了不确定性。

## 9. 不同临床背景下的血脂异常治疗

### 9.1 家族性血脂异常

血浆脂质水平在很大程度上由基因因素决定。更为极端的形式表现为家族性血脂异常大量的单基因脂质紊乱已经得到确认；其中，家族性脂质紊乱 (FH) 最为常见，与 CVD 关联最为紧密。总体而言，脂质紊乱患者的遗传模式大多数情况下并不能表明存在造成疾病的某种单个基因紊乱 (单基因)，而一种脂蛋白基因变体的单独作用可能相对微弱，但联合其他一个或几个基因，将对 TC, TG 或 HDL-C 水平产生更大影响，该遗传模式为多基因遗传。<sup>295</sup> 高 LDL-C 水平，高 TG 水平或低 HDL-C 水平影响家庭中的几个成员还是很常见的。

#### 9.1.1 家族混合性高脂血症

家族混合性高脂血症 (FCH) 为高发性脂质紊乱疾病 (1: 100)，是导致 CAD 过早发生的一个重要因素。FCH 以单方面 LDL-C 或 TG 升高，或二者同时升高为特点。即使同一家族的成员，其高脂血症的表型也可能不同。FCH 与 2 型糖尿病和 Mets (代谢综合征) 具有大量的表型交叉。FCH 疾病复杂，表型由大量易感基因和环境的相互作用决定。根据脂质 (TG, LDL-C, HDL-C 和 apoB) 水平的数值可见，同一家族内的表型仍表现出个体间或个体内的差异性。因此，临床实践中通常会忽略该诊断；在具有早期 CVD 家族病史的患者诊断中，可以使用 apoB >120 mg/dL + TG >1.5 mmol/L (133 mg/dL) 的联合指标来确诊很可能患上 FCH 的受试者。<sup>296</sup>

目前，人们正在开展确定基因标记物的研究。希望该举措可以促进多发性基因脂质紊乱的诊断。

FCH 这一概念在 CV 风险评价方面也具有重要的临床价值。该概念同时强调了在决定如何严格地治疗脂质紊乱以及考虑家族病史的重要性，强调 HTG 同时存在时，LDL-C 水平升高的风险性更高。他汀类药物在 HTG 患者或非 HTG 患者中可同等程度的降低 CV 风险。由于 HTG 患者通常具有更高的绝对风险性，因此高胆固醇血症治疗对该类患者益处更大。

## 9.1.2 家族性高胆固醇血症

### 9.1.2.1 杂合家族性高胆固醇血症

FH 是一种常见的单基因血脂异常疾病，可因长期的 LDC-C 血浆水平升高导致早期的 CVD。如果不予治疗，患有杂合 FH(HeFH)的男性和女性患者通常会分别在 55 和 60 岁之前出现 CAD。然而，如果能够及时进行适当的处理，可极大降低 CAD 风险，一些研究甚至表明可恢复患者正常的寿命。

**表 21 荷兰家族性高胆固醇血症脂质临床网络诊断标准**  
301

| 标准  | 分值 |
|---|----|
| <b>1) 家族史</b>   |    |
| First-degree relative with known premature (men: <55 岁; 女性: (男<55 岁; 女<60 岁), 或已知 LDL-C 水平超过第 95 百分位的一级亲属 | 1  |
| 患有肌腱黄色瘤和/或角膜弓的一级亲属, 或已知 LDL-C 水平超过第 95 百分位的患儿(<18 岁) (见第 9.1.2.3 节)                                       | 2  |
| <b>2) 临床病史</b>  |    |
| 早期脑部或外周血管疾病患者 (男性: <55 岁; 女性: <60 岁)  | 2  |
| 早期脑部或外周血管疾病患者 (男性: <55 岁; 女性: <60 岁)  | 1  |
| <b>3) 体检<sup>a</sup></b>  |    |
| 肌腱黄色瘤   | 6  |
| 年龄<45 岁的角膜弓患者   | 4  |
| <b>4) LDL-C 水平</b>  |    |
| LDL-C ≥ 8.5 mmol/L (325 mg/dL)  | 8  |
| LDL-C 6.5–8.4 mmol/L (251–325 mg/dL)  | 5  |
| LDL-C 5.0–6.4 mmol/L (191–250 mg/dL)  | 3  |
| LDL-C 4.0–4.9 mmol/L (155–190 mg/dL)  | 1  |
| <b>5) DNA 分析</b>  |    |
| LDLR、apoB 或 PCSK9 基因的功能性突变  | 8  |
| 每组只选 1 分, 最贴切的诊断结果(基于得分总和的诊断)   |    |
| “明确的”FH 诊断得分需 >8 分;   |    |
| “很可能的”FH 诊断得分需 6–8 分;   |    |
| “可能的”FH 诊断需 3–5 分。  |    |

FH = 家族性高胆固醇血症; LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇

<sup>a</sup> 互相排斥(即如果两者均出现最大得分为 6 分)。

早期统计显示, 人群 HeFH 的发生率大约为 1/500; 然而, 整体人群的近期研究表明其发生率更高, 在某些人群中可高达 1/137。<sup>297</sup> 根据已有的数据推算, HeFH 的发生率大约在 1/200–1/250, 全球则共有大约 1400 万–3400 万病例。<sup>121,298</sup> 然而, 只有其中一小部分患者得到确诊和合理的治疗。明确患有或很可能患有 HeFH 的个体患者, 其 CHD 风险性大约增长了至少 10 倍。

FH 是由 LDLR 或 apoB 基因功能缺失或 PCSK9 基因功能获得性突变导致的单基因疾病; LDLR 突变引起的 FH 比例可达 95%。已经发现 1000 多种 LDLR 突变可引起 FH。不同的突变可引起基因功能的减弱或完全丢失。受体功能的完全丢失可导致更加严重的疾病。apoB 突变导致与 LDLR 结合减弱造成的 FH 总计占比 4–5%, 由 PCSK9 突变引起不到 FH 发病率占比不到 1%, 该突变可增加 LDLR 分解代谢。

大多数情况下可根据临床实践进行 FH 诊断。目前已研究出不同的诊断标准。最常使用的判断标准为荷兰脂质临床网络(DLCN), 见表 21。其他标准为 Simon Broome Register(登记患有遗传性血脂疾病的机构)或 WHO 标准。<sup>299,300</sup>

HeFH 的临床诊断依据为 CVD 患者的高胆固醇血症或早期 CHD 家族病史以及临床症状。最后可根据检查三种致病基因的因果突变进行确诊。然而, 大多数研究显示, 患有临床上确定性或很可能性的 HeFH 患者, 可检测到的基因突变概率仅为 60–70%。该现象表明很大一部分 FH 患者, FH 或为多基因所致, 或为其他尚未确定的基因导致。

**基因检测和级联筛选。**应该根据以下标准确定先正者(指在对某个遗传性状进行家系调查时, 发现其家系中最初具有这一遗传性状的那个人):

- 成人或成年的家庭成员(或根据国家年龄和性别)第 95 百分位, 血浆胆固醇水平 ≥ 8 mmol/L (310 mg/dL)
- 受试者或一名家庭成员患有早期冠心病(CHD)
- 受试者或一名家庭成员患有肌腱黄色瘤
- 一名家庭成员出现突发性过早心脏死亡

确认新病例最有效的方法是对已知先正者的家庭成员进行级联筛选。级联筛选最好由脂质门诊部中受过专业训练的护士或医师进行。大多数家庭病例都可以通过 TC 或 LDL-C 分析进行确诊。然而, 如果致病性突变基因已知, 推荐进行基因检测, 因为受检查的个体在接受 TC 检测时, 检测结果可能低于临床诊断标准。

诊断结果确定后, 应尽快地开展降胆固醇治疗。为了提高风险评估, 推荐使用成像技术监测无症状性的动脉粥样硬化。累积性胆固醇负荷这一概念阐明了早期治疗的重要性(针对患儿方面的介绍见下文)。最初应该给予高强度他汀类药物进行治疗, 多数情况下联合依折麦布进行治疗。治疗后的 LDL-C 目标值应 <2.6 mmol/L (100 mg/dL), 患者并发冠心病时, 该值应 <1.8 mmol/L (70 mg/dL)。

最近, PCSK9 抗体已经注册用于 FH 患者。该类药物可有效降低 LDL-C 水平, 降幅可高达 60%, 优于他汀类药物。由于随机化对照研究尚未提供临床终点, 应该限制该类药物的使用。高风险性 FH 患者, 如冠心病患者, 生活在具有家族性冠心病病史家庭的年轻患者, 或最大限度使用其他治疗手段 LDL-C 水平仍未达到目标值的患者, 应考虑使用 PCSK9 抑制剂。另外, 无法耐受他汀类药物的 HeFH 患者和患有高 Lp(a)水平的 FH 患者均应该考虑使用 PCSK9 抑制剂。

患者检查和治疗建议见表 22。

**表 22 针对杂合家族性高胆固醇血症患者的检查和治疗的建议。**

| 建议  | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> |
|---|-----------------|-----------------|
| 满足下列一种条件, 建议怀疑患者患有 FH: 男性 55 岁之前或女性 60 岁之前患有 CHD, 亲属患有过早致死性或非致死性 CVD 的受试者, LDL-C 重度升高[成年人 >5 mmol/L (190 mg/dL), 儿童 >4 mmol/L (150 mg/dL)]的受试者。 | I               | C               |
| 建议根据临床标准进行诊断确认, 条件允许, 建议使用 DNA 分析进行确认。  | I               | C               |
| 如果先正者确诊患有 FH, 建议开展家族性级联筛选。  | I               | C               |
| 建议 FH 患者使用高剂量他汀类药物治疗, 通常与依折麦布联合使用。  | I               | C               |
| 治疗终点应使 LDL-C 目标水平 <2.6 mmol/L (100 mg/dL), 如果患者患有 CVD, 该值应 <1.8 mmol/L (70 mg/dL)。如果治疗终点不能达标, 应使用合适的联合用药最大化降低 LDL-C 水平。                         | IIa             | C               |
| 当 FH 患者具有 CVD 或 CHD 高风险时, 比如其他 CV 风险因素, 家族病史, 高 Lp(a)水平或他汀类药物耐受, 应该使用 PCSK9 抗体治疗。   | IIa             | C               |
| 对于儿童来说, 建议从 5 岁起开始进行检测, 如果怀疑患有纯合 FH, 应该更早开始进行检测。  | I               | C               |
| 应该对 FH 患儿开展教育, 以鼓励其摄取合理的饮食, 并在 8~10 岁之间接受他汀类药物治疗。患者 10 岁后的治疗目标应为 LDL-C 水平 <3.5 mmol/L (135 mg/dL)。  | IIa             | C               |

CHD = 冠心病; CVD = 心血管疾病; FH = 家族性高胆固醇血症; LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇; Lp(a) = 脂蛋白(a)。

<sup>a</sup> 推荐类别。

<sup>b</sup> 证据水平。

### 9.1.2.2 纯合子型家族性高胆固醇血症

纯合子型 FH (HoFH) 是一种罕见的威胁人类生命的疾病。临床症状表现为蔓延性黄色瘤, 显著的过早和进行性 CVD, 总胆固醇含量 >13 mmol/L (500 mg/dL)。大多数病人 20 岁之前患有 CAD 和主动脉狭窄, 30 岁之前死亡。据估计, HoFH 的发生率大约为 1/160 000 - 1/300 000。早期发现患病儿童并及时采取特殊的临床治疗至关重要。该类患者应该采用已有的降胆固醇药物, 有条件时, 可以联合脂蛋白置换进行治疗。关于 HoFH 的讨论, 包括 PCSK9 抑制剂和微粒体甘油三酯转运蛋白(MTP)抑制剂洛美他派, 详情请参考欧洲动脉粥样硬化学会(EAS)关于 HoFH 的共识文件。<sup>302</sup>

### 9.1.2.3 家族性高胆固醇血症儿童患者

可根据表型标准对儿童 FH 患者进行诊断, 包括 LDL-C 水平升高伴随 LDL-C 升高家族病史, 过早发生 CAD 和/或基因检测结果呈阳性。<sup>303</sup> 儿童时期开展检测最为理想, 可以利用 LDL-C 水平区分 FH 和非 FH 患者。LDL-C 水平不小于 5 mmol/L (190 mg/dL) 时, 极有可能预示 FH 为阳性。对于具有高胆固醇家族病史或过早出现 CHD 的儿童, FH 诊断临界点可能为 LDL-C 不小于 4.0 mmol/L (160 mg/dL)。如果已知一方父母患有明确的基因缺陷, 则子代的诊断标准为 LDL-C 不小于 3.5 mmol/L (130 mg/dL)。虽然没有开展儿童安慰剂对照组试验, 但已有监测研究结果表明, 早期治疗可以降低 LDC-C 负荷, 改善内皮功能, 从而极大地减缓动脉粥样硬化的发展, 改善冠状动脉状况。<sup>303</sup> FH 儿童的治疗方式包括健康的生活方式和他汀类治疗。早期就应该采取健康的饮食, 8-10 岁应该考虑接受他汀类药物治疗。首次给予他汀类药物应该遵守小剂量原则, 随后逐渐增加剂量以达到治疗目标。10 岁以上儿童患者, 治疗后 LDL-C 水平应小于 3.5 mmol/L, 10 岁以下儿童, LDL-C 水平应至少减少 50%。

### 9.1.3 家族性异常 β-脂蛋白血症

家族性异常 β-脂蛋白血症(即 III 型高脂蛋白血症; 残粒移去障碍)是一种罕见疾病, 通常为多种表型的常染色体隐性遗传疾病。女性停经前很少患有该疾病。大多数病例为 apoE 的 E2 同型纯合子。apoE 在乳糜微粒残留物和 IDL 肝清除方面至关重要。相比于 E3 或 E4, ApoE2 与肝脏受体的结合相对较弱。然而, 如果没有促发血脂异常的巧合原因, 纯合的 apoE2 一般不会引起家族性异常 β-脂蛋白血症。该症状的发生发展一般伴随血脂异常, 并发 HTG, 糖尿病, 肥胖或甲状腺机能减退。

家族性异常 β-脂蛋白血症的临床症状特点包括治疗前 TC 和 TG 均升高, 二者通常在 7-10 mmol/L。病情严重时, 患者通常会出现肌腱黄色瘤, 肘部和膝盖处最为常见, 双手和手腕的皮肤褶皱处常见掌黄瘤。CAD 风险极高, 患者通常也会出现加速发展的股动脉和胫动脉粥样硬化。

目前, 大多数临床实验室均可开展 apoE2 纯合性检测, 以确诊血脂异常患者, 并分析 apoE 亚型。



患有与家族性异常  $\beta$ -脂蛋白血症相似的黄色瘤的较年轻患者，如果已确定其 apoE2 为非纯合性，应该确定病变蛋白。家族性异常  $\beta$ -脂蛋白血症患者应该就诊于专家诊所。治疗手段包括他汀类药物，如果症状以高 TG 水平为主，则使用贝特类药物；必要时联用他汀类和贝特类药物，大多数患者对以上药物反应良好。

#### 9.1.4 高甘油三酯血症的遗传性病因

HTG 的遗传性病因看似非常复杂，常见和罕见的基因变异均可导致该疾病的发生。<sup>67,304</sup> 多种基因的多基因效应可造成 TG 水平适度升高，影响 VLDL 的生成和清除。CVD 预防需要考虑多基因导致的 TG 水平中度上调。单基因性重度 HTG 会诱导胰腺炎和脂质沉积。迄今为止，研究已确认六种基因(LPL、apoC2、apoA5、LMF1、GPIHBP1 和 GPD1)突变联合单基因效应因破坏乳糜微滴清除通路从而导致了血清 TG 水平的重度升高。这些突变以常染色体隐性性状遗传给后代，发生率比较低。乳糜微粒和 VLDL 代谢发生严重缺陷时会导致乳糜微粒血症，TG 水平 >1.2 mmol/L (1000 mg/dL)，血清浑浊呈乳白色。重度 HTG 常见于脂蛋白脂肪酶(LPL)基因突变和其他富含 TG 的脂蛋白代谢相关基因的突变的患者，患者以上基因为纯合或复合性杂合。最近，针对 LPL 缺陷，已经开发出基因疗法并在临床试验中进行试验，<sup>305</sup> 基因治疗药物 alipogene tiparvovec 已于 2013 年由 EMA 批准上市。apoC3 基因功能获得性突变导致 apoC3 水平升高，同时可通过抑制 LPL 活性造成严重的 HTG，然而，基因的功能缺失性突变将有助于脂质水平的调节，降低 TG 含量。<sup>306</sup> 这些研究发现表明，apoC3 很可能成为一个新的脂质药物靶点。综上所述，开发针对该类罕见疾病的新治疗方案需要这些患者提高警觉性并进行筛查。

##### 9.1.4.1 重度高甘油三酯血症患者预防急性胰腺炎的措施

如果患者的甘油三酯(TG)水平超过 10 mmol/L (880 mg/dL)，则其胰腺炎风险具有临床意义，有必要采取措施预防急性胰腺炎。

值得注意的是，HTG 在所有胰腺炎诱因中所占百分比不超过 10%，即使患者的 TG 水平在 5–10 mmol/L(440–880 mg/dL) 之间，患者仍有可能出现胰腺炎。来自一项前瞻性队列研究(n= 33 346)的最新数据显示，急性胰腺炎风险随着血清甘油三酯水平的增加而显著性加大，指出先前可能低估了血清 TG 作为风险因素的地位。<sup>307</sup> 任何可以增加 VLDL 合成的因素均可加大胰腺炎风险，其中，酗酒为最普遍且作用最大的风险因素。如果患者出现症状，应该接受住院治疗；或者对患者的 TG 水平进行认真紧密的回访跟进。必须限制饮食的热量(推荐 10-15%)和脂肪摄入，节制饮酒。最初应该使用贝特类药物(菲诺贝特)治疗，并以 n-3 脂肪酸 (2– 4 g/day)作为辅助治疗，或联用烟酸类药物。病情严重时也可以考虑使用洛美他派。<sup>67</sup> 糖尿病患者最初应该使用胰岛素疗法以较好的控制血糖。总体而言，使用药物治疗 2-5 天内即可看到 TG 水平急剧下降。病情较急时，可以采取血浆置换法快速降低 TG 水平。<sup>308</sup>

#### 9.1.5 脂蛋白代谢中其他基因性疾病 (表 23)

患者偶尔出现极低水平的 LDL-C 或 HDL-C。最常见的遗传性低血脂症是低  $\beta$  脂蛋白血症，该疾病主要通过遗传获得，通常由 apoB 缺失导致。血清 LDL-C 水平通常处于 0.5 - 1.5 mmol/L (20 - 60 mg/dL)。通常没有医学意义。无  $\beta$  脂蛋白血症患者的 apoB 缺乏更为严重，并发脂肪吸收不良和神经性疾病或其他疾病时，需要接受专家治疗。丹吉尔病(无脂蛋白血症)患者几乎缺乏 HDL-C，卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)缺乏患者的 HDL-C 水平很低。以上两种情况的临床症状有所区别，需要专业人士研究。CETP 缺乏患者的 HDL-C 水平很高。患者基因为杂合形式时，HDL-C 水平通常为 2.0 - 2.4 mmol/L (80 - 90 mg/dL)，基因纯合情况下，HDL-C 水平不低于 5 mmol/L (200 mg/dL)。这种情况与动脉粥样硬化疾病无关，可能预示风险降低。

表 23 脂蛋白代谢的遗传性疾病

| 障碍                     | 患病率               | 基因  | 对脂蛋白的影响                       |
|------------------------|-------------------|---|-------------------------------|
| HeFH                   | 1 / 200–250       | <i>LDLR</i><br><i>APO B</i><br><i>PCSK9</i> | ↑LDL-C                        |
| HoFH                   | 1/160 000–320 000 | <i>LDLR</i><br><i>APO B</i><br><i>PCSK9</i> | ↑↑LDL-C                       |
| FCH                    | 1/ 100 或 1/200    | <i>USF1</i> + 调节性基因                         | DL-C ↑VLDL-C ↑apoB            |
| 家族性异常 $\beta$ -脂蛋白血症   | 1/5000            | <i>APO E</i>                                | ↑↑IDL 和乳糜微粒残留 ( $\beta$ VLDL) |
| 家族性脂蛋白脂肪酶缺乏            | 1 in $10^6$       | <i>LPL</i><br><i>APO C2</i>                 | ↑↑乳糜微滴和 VLDL-C                |
| 丹吉尔病(无 $\alpha$ 脂蛋白血症) | 1 in $10^6$       | <i>ABCA1</i>                                | ↓↓HDL-C                       |
| 家族性 LCAT 缺乏            | 1 in $10^6$       | <i>LCAT</i>                                 | ↓HDL-C                        |

apo = 载脂蛋白；FCH = 家族合并性高脂血症；HeFH = 杂合家族性高胆固醇血症；HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇 IDL = 中间密度脂蛋白；LCAT = 卵磷脂胆固醇脂肪酰基转移酶；LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇；VLDL = 极低密度脂蛋白胆固醇

溶酶体酸性脂肪酶(LAL) 缺乏或胆固醇脂沉积病(酸性脂酶缺乏症儿童患者)是一种罕见可诱导 LDL-C 升高或降低 HDL-C 水平的因素(隐性传播), 并伴随肝肿大和泡性脂肪肝。他汀类药物治疗不会降低 LDL-C 水平, 因此可以帮助这类患者预防 CVD, 但该类治疗无法阻止肝损伤的发生。不远的将来, 可以使用 sebelipase alfa 酶置换进行治疗。<sup>309</sup>

## 9.2 儿童

只有患有 FH 的儿童才应该考虑使用降脂药物治疗。儿童患有其他血脂异常疾病时, 重点应该集中在饮食和潜在的代谢疾病的治疗上。HoFH 患者应该尽早使用降脂药物治疗, 同时 LDL-C 水平极高(即不小于 400 mg/dL, 10.3 mmol/L)的 HeFH 患者也应该尽早采用降脂药物治疗。<sup>310</sup> 其他 HeFH 儿童患者, 一般不给予他汀类药物治疗, 直到儿童年龄处于 8-10 岁, 偶尔使用该药物治疗。来自颈动脉超声监测结果的证据表明, HeFH 儿童患者与未遗传 HeFH 的兄弟姐妹们相比, CIMT 增加, 从六岁开始即可检测到该变化, 而他汀类药物治疗和/或血液置换疗法可以减缓 CIMT 增加。<sup>311</sup> 然而, 开始使用他汀类药物治疗的具体年龄还需要临床判断。

## 9.3 女性

在针对降脂法对 CAD 一级和二级预防作用评价的几项研究中, 仅有少数纳入了女性受试者, 通常纳入对象的数目较少, 结果一般并未根据性别分类分开报道。<sup>312</sup> 然而, 最近的 CTTMeta 分析指出, 疗效无性别差异。<sup>65</sup>

### 9.3.1 一级预防

相比于男性患者, 未有明确的他汀类药物对女性患者的一级预防效益的研究。这也许是因为女性的基础风险性较低, 试验纳入人数较少, 未来试验中需要考虑性别平衡, 纳入足够数量的受试者以检测疗效绝对值。

2013 年的 Cochrane 分析显示, 他汀类药物在一级预防中可降低全因死亡率, 血管疾病和血管再生。疗效与性别差异无关联。<sup>200</sup> 女性绝经后, 研究发现斑块破裂比斑块侵蚀更能造成 ACS, 与 TG 水平相关。<sup>313</sup>

最近一项关于 CTT 数据库中他汀类试验的 Meta 分析比较了他汀类疗效的性别差异。<sup>65</sup> 主要冠心病的发生率, 冠状动脉血管重建和中风的减少比例(相对风险)没有显著的性别差异。男女受试者全因死亡率均有降低, 表明他汀类治疗有效, 无性别差异。男女性患者一级预防中血管疾病发生率均出现显著降低。因此女性在一级预防与男性相同的 CV 高风险性适应症时, 应该考虑使用他汀类药物。

### 9.3.2 二级预防

女性二级预防的数据较为充足, 由大量随机对照试验(RCT)提供。这些试验结果一致表明降脂药可以显著降低这些患者的 CV 发生率, 虽然总死亡率风险降低没有得到证实。

Walsh 和 Pignone Meta 分析<sup>314</sup> 显示, 纳入的患有 CVD 主要接受他汀类药物治疗的 8272 例女性受试群体中, CV 死亡率降低 26%, MI 发生率降低 29%, 总 CAD 发生率降低 20%。CTT Meta 分析也指出, 他汀类药物的整体效益无性别差异。<sup>65</sup> 因此, 女性 CV 患者接受二级预防时, 应该与男性患者接受的建议和治疗目标相同, 定期接受以他汀类药物为基础的降脂药治疗。

### 9.3.3 非他汀类降血脂药物

截至目前仍没有心血管保护作用相关的明确证据。IMPROVE-IT 研究<sup>63</sup> 纳入的研究患者年龄至少为 50 岁, 并因 ACS 已经接受了 10 之内天的住院治疗(女性占比 24%)。研究比较了辛伐他汀 - 依折麦布的联合用药和辛伐他汀单一用药的区别。从由 CV, MI 或中风导致的综合死亡率来看, 联合用药组比单一用药组低了 1.8 个百分点, 辛伐他汀 - 依折麦布联合用药的优越性在女性患者方面与男性无异。<sup>63</sup>

ACCORD 脂质研究显示, 联合用药治疗对女性患者的发病率减少幅度较小, 但最近的 FIELD 研究分析显示 CV 发生率的降低无性别差异。<sup>315</sup> 可以根据血脂异常的类型以及药物副作用的情况, 单一使用依折麦布或贝特类药物, 或联合使用他汀类药物。有关 PCSK9 抑制剂的最新研究数据表明, 其降 LDL-C 作用无性别差异。<sup>115,116</sup>

### 9.3.4 激素治疗

目前使用的第三代低剂量雄激素-孕激素口服避孕药似乎不会增加不良冠心病发生率,<sup>316</sup> 完成基础脂质水平评估后, 可以用于 TC 水平在可接受范围内的女性患者。相反, 还应建议高胆固醇血症[LDL-C >4 mmol/L (160 mg/dL)]或具有多重风险因素的女性患者, 以及患有高风险性血栓的女性患者, 使用避孕药替代疗法。<sup>317</sup> 雄激素替代疗法虽然可以改善脂质水平, 其是否能降低 CV 风险还未得到证实, 不能推荐给女性患者用于 CVD 预防。<sup>318</sup> 妊娠期和哺乳期间不能使用降血脂药物, 因此缺失了可能的不良反应数据。然而, 可以考虑使用胆汁酸螯合剂。

方框 10 列出了治疗血脂异常女性患者时采取的主要策略。

#### 方框 10 女性血脂异常患者的治疗

|  |
|--|
| 推荐高风险女性患者使用他汀类药物进行一级预防 CAD。 <sup>64,65</sup>             |
| 推荐使用他汀类药物用于与男性患者具有相同适应症和治疗目标的女性患者。 <sup>64,65</sup>      |
| 备孕期间, 妊娠期间以及哺乳期间均不能使用降血脂药物。然而, 可以考虑使用胆汁酸螯合剂(该药物不能被人体吸收)。 |

## 9.4 老年患者

由于社会中老年人群的比例逐年增加, 80% 以上死于 CVD 的个体年龄超过 65 岁。年龄超过 85 岁的心肌梗死(MI)患者比例已增加了几倍。<sup>319</sup>



同时人们也提高了对老年人冠状动脉健康的关注，第一次心肌梗死后的预后也得到改善。<sup>320</sup>因 CVD 或临床症状不明显的动脉粥样硬化非常普遍，血脂异常发病率较高，靶向针对老年群体降低其发病风险具有重要意义。

一项关于血脂胆固醇和血管死亡率的 Meta 分析结果表明，对所有年龄层的患者而言，高 TC 水平是 CAD 死亡率的重要危险因素，但对于老年患者而言，该风险关联减弱；TC 水平每降低 1 mmol/L (38.7 mg/dL)，40–49 岁的患者 CAD 死亡率降低一半(风险比(HR)0.44)，而 80–90 岁之间的患者其 HR 为 0.85。<sup>321,322</sup>然而，尽管年龄最长的受试者群体可见相对风险降低，CAD 发生率增加意味着在该年龄群体中，胆固醇相关的绝对病例数目最高。有关该年龄群体尤其是 80–85 岁以上年龄层群体的治疗证据有限，应该对老年群体给予临床判断性指导。

#### 9.4.1 一级预防

预防老年群体 CVD 的最重要方式手段为提倡健康生活方式，减少生命早期的风险因素。几项研究已表明，健康的生活方式可预防老年群体 CVD 的发生，并降低 CVD 的终生风险。<sup>53,323–325</sup>终生预防包括不吸烟，控制血压，养成健康饮食习惯，规律运动，控制体重。还未开展专门针对老年群体一级预防的研究。<sup>326</sup>目前获得的数据来源于对照研究的亚群分析。最近的 Meta 分析包含 8 个研究中年龄在 65 岁以上的受试者群体( $n = 24\ 674$ )。<sup>327</sup>他汀类药物治疗降低了 MI (RR 0.61) 和中风风险 (RR 0.76)。全因死亡率降幅不显著(RR 0.94)。在空军/德克萨斯冠状动脉粥样硬化预防(AFCAPS-TEX-CAP)研究中，平均年龄(男性为 57 岁，女性为 62 岁)上下的风险降幅一致。<sup>328</sup>他汀类药物用于预防的合理性：在一项评价瑞舒伐他汀(JUPITER)的干预试验中，对 >70 岁和 <70 岁受试者的事后分析显示两组中复合 CVD 终点的相对风险降低情况相似。年龄层次较高的一组，需要治疗 4 年以预防一种主要疾病发生的人数为 24 例，而年龄层次较低的一组，则需要 36 例。<sup>329</sup>

#### 9.4.2 二级预防

二级预防中很少有针对年龄层次较高的群体研究。普伐他汀用于风险老年人的前瞻性研究(PROSPER)包括患有 CVD 或具有高风险性 CVD 的患者，年龄层次为 70–82 岁。<sup>330</sup>患者每天接受普伐他汀(40mg)或安慰剂治疗。合并 CAD 终点的相对风险降低了 15%，而中风风险未见降低。在评价老年治疗目标的研究试验(SAGE)中，患有稳定性 CAD，年龄在 65–83 岁之间的 893 例患者被纳入研究，接受阿托伐他汀 80mg 或普伐他汀 40mg 治疗。<sup>331</sup>阿托伐他汀治疗组可降低全因死亡率 (HR 0.33)，不可显著降低主要 CAD 发病率。

已经开展了几组研究的随机化试验亚群分析。斯基的纳维亚辛伐他汀生存研究(4S)试验中，年龄 >65 岁的患者其相对风险降低幅度与年轻患者相似。<sup>332</sup>心脏保护研究(HPS)显示，20536 例受试者接受辛伐他汀或安慰剂治疗。

5 年后，冠状动脉死亡率相对风险降低了 18%，而疾病发生的相对风险则降低了 25%。不同年龄群组(年龄 70 岁)的降幅相似。<sup>333</sup>普伐他汀长期干预缺血性疾病试验(LIPID)，胆固醇和复发性疾病(CARE)和 TNT 试验的亚群分析的研究结果与之一致。<sup>334–336</sup>作者根据 LIPID 试验获得的数据计算可得，六年内每治疗 1000 例受试者，老年组将可预防 45 例死亡和 47 例重度冠状动脉病例，而同等时间内，年龄更小的患者群组可预防 22 例死亡和 32 例重度冠状动脉疾病发生。

CTTMeta 分析显示，不同年龄阶段，即 65 岁、65–75 岁和 75 岁以上，他汀类药物对主要血管疾病作用的比率分别为 0.78、0.78 和 0.84。<sup>64</sup>在瑞典开展的一项 MI 登记研究结果表明，他汀类药物治疗可降低年龄较大 MI 后期患者的 CV 死亡率(对应激甚为重要)，且不会增加癌症风险。<sup>337</sup>

#### 9.4.3 副作用、相互作用和依从性

因老年患者通常并发其他疾病，服用多种药物，从而改变了药物的药代动力学和药效学，所以应特别关注他汀类药物在老年患者中的安全性和不良反应。另外还需要关注他汀类-药物的相互作用，主要因为他汀类药物可以增加肌肉相关的他汀类药物导致的不良反应，如无 CK 伴随升高的肌肉痛，伴随 CK 升高的肌病，以及罕见但严重的横纹肌溶解症。初次使用他汀类药物应该保证首剂量较低以避免不良反应，随后逐步增加至合适的剂量以达到最佳的 LDL-C 水平。

相比于年轻或中年受试者，老年患者服用降脂药，或遵循他汀类药物治疗的可能性更小。价格过高，不良反应出现，接受降脂药仍出现冠状动脉疾病，理解错误认为药物没有疗效，这些原因均可造成患者不遵循治疗。提高患者对 CV 风险的认识，改善患者对给药方案的认知，以及提高患者对坚持使用他汀类药物治疗疗效的认可，均可以提高依从性。

表 24 老年脂质紊乱患者治疗的建议

| 建议   | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> | 参考 <sup>c</sup> |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| 建议患有明确 CVD 的老年患者接受与年轻患者相同的他汀类药物治疗。                                   | I               | A               | 334, 337        |
| 由于老年患者经常会并发其他疾病，药物代谢发生改变，首次使用降脂药物时应该降低剂量，随后逐渐增加剂量以达到与年轻受试者相同的目标脂质水平。 | IIa             | C               |                 |
| 未患有 CVD 的老年患者，尤其当受试者患有高血压，糖尿病和血脂异常并吸烟情况下，应该考虑使用他汀类药物治疗，              | IIa             | B               | 62, 65          |

CVD=心血管疾病

<sup>a</sup> 推荐类别。

<sup>b</sup> 证据水平。

<sup>c</sup> 支持推荐目标值的参考文献。

表 24 列出了老年患者血脂异常治疗的相关建议。

## 9.5 糖尿病和代谢综合征

糖尿病似乎是世界上发病率增长最快的一类疾病，据估计，截至 2030 年，糖尿病患者人群将会从当今的 350 万增加至 550 万。<sup>338</sup> 尽管降低 CVD 风险因素的措施具有显著优势，CVD 仍然是造成二型糖尿病(T2DM)患者死亡和致病的主要原因。据估计，50 岁的糖尿病患者平均少活 6 年，而造成寿命缩短的原因 58% 归咎于心血管疾病。<sup>339</sup> 而糖尿病本身是 CVD 独立的风险因素，可造成更严重的 CVD 风险，该现象在女性患者中更为突出。尽管在过去的几十年里，糖尿病患者和非糖尿病患者个体之间的 CVD 风险差距正在缩小，糖尿病与血管疾病之间仍有较大关联。<sup>340,341</sup> 最新数据显示，糖尿病实际上可以平均增加两倍 CVD 风险，但该风险在不同群体间变异较大。<sup>342</sup> 需要注意的是，患有糖尿病和 CVD 的患者未来发生 CVD 疾病的风险会显著升高。T2DM 患者通常伴有高血压，血脂异常，腹部肥胖等疾病，这些疾病将进一步加剧风险，其中 T2DM 患者和具有 MetS 特点的患者风险最大。<sup>343,344</sup> 重要的是，现代疗法仍避免不了糖尿病导致的仅次于 ACS 的过高风险死亡风险，该现象强调了并发 T2DM 冠心病患者预后较差的问题，需要对之进行强化治疗。<sup>345</sup>

更为常见的是倾向于患上糖尿病的情况，比如所谓的代谢综合征。MetS(代谢综合征这一术语指的是一系列不同心脏代谢风险：向心性肥胖，血清 TG 水平升高，HDL-C 水平降低，葡萄糖耐受不良和高血压。<sup>346,347</sup> 将这些变量进行二分的评分系统可能会错过一些相关风险；实际操作中，如果已确定一个症状，应该进行系统搜索以确定其他症状。

MetS 可以确定比一般人群 CVD 更高风险的患者。最近 Meta 分析的数据显示，MetS 患者 CV 发病率增加两倍，而全因死亡率增加 1.5 倍。<sup>348</sup> 如何在临床实践中获取传统风险因素之外的其他风险仍是一个备受争议的话题。在全球风险评估中，通过腰围较粗和 TG 水平升高两个要素就可以简单的筛选出 CVD 高风险 MetS 人群，此方法成本较低。<sup>180</sup>

### 9.5.1 胰岛素耐受和 2 型糖尿病患者血脂异常的典型特征(表 25)

糖尿病血脂异常表现为一系列代谢相关联的血浆脂质和脂蛋白异常。2 型糖尿病患者 VLDL 大颗粒的增加最初会导致一系列反应从而产生导致动脉粥样硬化的残粒，小而密集的 LDL 和富含 TG 的小而密集 HDL 分子。<sup>349</sup> 这些成分之间紧密关联，并非独立的异常症状。从 LDL 和 HDL 的功能就可以看出，两种颗粒均表现出可变的组成变化。值得注意的是，T2DM 受试者的 apoCIII 水平升高。<sup>350</sup> 总的来说，TRL 残粒，小而密集的 LDL 和 HDL 构成了导致动脉粥样硬化的脂质因素，同时也伴随含 apoB 颗粒数目增加而导致的 apoB 浓度上升。

表 25 血脂异常在代谢综合征和 2 型糖尿病中的总结

|  |
|--|
| MetS 中的脂质紊乱代表一系列脂质和脂蛋白异常，包括禁食和餐后 TG 水平的上升，apoB 和小而密 LDL 水平升高，以及低水平 HDL-C 和 apoA1。  |
| 非 HDL-C 脂质或 apoB 可以很好的替代 TRL 和残粒作为疾病标记，为治疗疾病的二级目标。高风险患者和极高风险患者可达到的治疗目标分别为非-HDL-C 脂质水平 <3.4 mmol/L(<130 mg/dL) 或 apoB 水平 <100 mg/dL，非-HDL-C 脂质水平 <2.6 mmol/L(<100 mg/dL) 和 apoB 水平 <80 mg/dL。 |
| 可以通过腰围增加，TG 水平升高简单判断 MetS 高风险受试者。  |
| 致动脉粥样硬化的脂质紊乱是 2 型糖尿病患者主要 CVD 风险因素之一。   |

apoB = 载脂蛋白 B；CVD = 心血管疾病；HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇；MetS = 代谢综合征；TG = 甘油三酯；TRLs = 富含甘油三酯的脂蛋白

重要的是，与 LDL 颗粒一样，TRLs, 包括乳糜微滴，VLDL 和残粒，均可携带一个 apoB 分子。因此，由于 LDL-C 水平可能在正常范围内，临床实践中脂质水平的测定并不总能体现糖尿病脂质紊乱的恶性本质。使用非 HDL-C 水平也许更能反应疾病的变化。大约 1/2 的 T2DM 患者可出现 TG 水平升高或 HDL-C 水平下降现象。<sup>351</sup> 发病前几年可见脂质水平异常，常见于中心肥胖，MetS 和 T2DM 患者。

### 9.5.2 降脂疗法证据

#### 9.5.2.1 低密度脂蛋白胆固醇

LDL-C 为糖尿病患者降脂疗法中明确规定的主要治疗目标。专门在 T2DM 受试者群体中以及主要他汀类药物试验糖尿病个体亚群中开展的试验均一致性证明，他汀类药物疗法可以显著降低 T2DM 患者 CVD 疾病的发生。<sup>64</sup> LDL-C 水平每减少 1 mmol/L，他汀类药物疗法可降低 23% 的主要 CVD 疾病五年发生率，Meta 分析显示，该结果与初始 LDL-C 水平或其他指标基础值无关。<sup>64</sup> CTTMeta 分析进一步指出，T2DM 受试者相对风险减少幅度与非糖尿病患者相当，但绝对风险较高，而绝对受益更大，从而降低需要治疗的患者人数(NNT)。最近研究表明，接受他汀类药物治疗的患者糖尿病发病率升高。<sup>225</sup> 该作用一定不能削弱我们对患者治疗的关注，因为治疗对 CV 发生率减少的总体效益仍然存在。

#### 9.5.2.2 甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇

致动脉粥样硬化的脂质紊乱血症(TGs 水平较高，HDL-C 水平较低)治疗的临床效益仍然是一个备受争议的话题。尽管赫尔辛基心脏研究指出，吉非罗齐可以显著降低 CVD 发生率，FIELD 和 ACCORD 研究均未能证明该结论。<sup>261,262,265</sup> FIELD 试验未能显著降低 CAD 疾病的主要终点(CAD 死亡或非致死性 MI)。CVD 发病率显著减少了 11%。FIELD 研究事后分析表明，非诺贝特可以将 TG 升高(>2.3 mmol/L(~204 mg/dL))，HDL-C 减少患者的 CVD 发生率降低 27% (NNT = 23)。<sup>351</sup>

ACCORD 试验证实以下观点：TG 水平位于群体前三分之一 [ $\geq 2.3$  mmol/L (204 mg/dL)]，HDL-C 水平位于群体后三分之一 [ $\leq 0.88$  mmol/L (34 mg/dL)] 的患者(17%的参与者)，好像可以从非诺贝特和辛伐他汀联用中获益。<sup>262</sup>

4S 试验中对低 HDL-C 水平 [1.80 mmol/L (~160 mg/dL)] 的患者进行事后分析，结果表明辛伐他汀治疗组主要冠心病的相对风险为 0.48。各自的总体死亡率相对风险为 0.44。<sup>352</sup> 在 11 590 名 T2DM 患者中开展的预防 CVD 的非诺贝特 Meta 分析结果显示，贝特类药物可以显著降低非致死性 MI 风险，降幅 21%，但对整体死亡风险或冠心病死亡率没有影响，该结论与上文结论一致。<sup>353</sup>

观察性研究发现，低 HDL-C 水平和 CVD 风险增加联系密切，提高 HDL-C 水平这一想法似乎很有吸引力。提高 HDL-C 水平的临床疗效证据比较缺乏，而调整生活方式影响的方面比较多，已作为临床的第一选择。

### 9.5.3 2 型糖尿病和代谢综合征受试者的治疗策略

应该建议所有的 T2DM 和 MetS 受试者进行生活方式疗法以改善致动脉粥样硬化的脂质水平(见第 5 章)。应该根据个人需求制定饮食建议。如果使用最大可耐受剂量的他汀类药物仍不能达到 LDL-C 目标值，可以考虑药物联用以额外降低 LDL-C 水平，但此类结论的研究证据有限。<sup>354</sup>

年龄不足 40 岁的 T2DM 患者，如果接受过短期的治疗，没有其他风险因素，无并发症，LDL-C 水平  $< 2.6$  mmol/L (100 mg/dL)，可能不需要服用降脂药物。

### 9.5.4 1 型糖尿病

1 型糖尿病通常伴随高 CVD 风险，患有微量白蛋白尿和肾脏疾病的患者尤其如此。<sup>355</sup> 已有明确证据证实高血糖症可以加速动脉粥样硬化的发生。有证据强调 MetS 和 1 型糖尿病经常为并发症，导致所谓的双型糖尿病，从而增加了 CVD 风险。<sup>356</sup>

血糖控制良好的 1 型糖尿病受试者的脂质水平表现为“超级正常”，特征表现为 TG(甘油三酯)和 LDL-C 低于正常水平，而 HDL-C 通常位于正常范围的上限或轻度升高。皮下给予胰岛素可以增加脂肪组织和骨骼肌的 LPL 活性，因此提高了 VLDL 颗粒的周转率，该机制可以解释上文现象。然而，HDL 和 LDL 颗粒组成均可能会发生致动脉粥样硬化的变化。所有 1 型糖尿病患者患有微量白蛋白尿和肾脏疾病时，推荐降 LDL-C(降幅至少 30%)他汀类药物为首选疗法(必要时可以考虑药物联用)，不必考虑 LDL 水平基础值。

糖尿病患者血脂异常的治疗建议见表 26。

**表 26 糖尿病患者血脂异常的治疗建议**

| 建议  | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> | 参考 <sup>c</sup> |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| 所有 1 型糖尿病患者在患有微量白蛋白尿和/或肾脏疾病时，推荐降 LDL-C(降幅至少 50%)他汀类药物为首选疗法，不必考虑 LDL 水平基础值。  | I               | C               | 64, 357         |
| 2 型糖尿病患者，和 CVD 或 CKD 患者，以及年龄在 40 岁以上具有一种或更多其他 CVD 风险因素，或具有靶器官受损标记的非 CVD 患者，LDL-C 的推荐目标值 $< 1.8$ mmol/L ( $< 70$ mg/dL)，二级目标值为非 HDL-C 水平 $< 2.6$ mmol/L ( $< 100$ mg/dL)，apoB 水平 $< 80$ mg/dL。 | I               | B               | 62, 64          |
| 无其他风险因素和/或靶器官受损证据的所有 2 型糖尿病患者，主要治疗目标为 LDL-C $< 2.6$ mmol/L ( $< 100$ mg/dL)。二级目标为非-HDL-C 水平 $< 3.4$ mmol/L ( $< 130$ mg/dL)，apoB 水平 $< 100$ mg/dL。  | I               | B               | 62, 64          |

apoB = 载脂蛋白 B；CKD = 慢性肾脏疾病；CVD = 心血管疾病；HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇；MetS = 代谢综合征；TG = 甘油三酯

<sup>a</sup> 推荐类别。

<sup>b</sup> 证据水平。

<sup>c</sup> 支持推荐目标值的参考文献。

## 9.6 患急性冠脉综合症的患者和接受经皮冠脉介入治疗的患者

近期曾有 ACS 的患者之后出现 CV 事件的风险更高。在这些患者中，调脂治疗应在综合整体风险管控策略的背景下实施，包括在特定亚组中生活方式调整、风险因素的管控和心血管药物的使用。理想状态下，可通过参与多学科心脏康复治疗项目能很好的进行协调。

### 9.6.1 急性冠脉综合征中的具体调脂治疗问题

一些特定试验<sup>358-360</sup>和荟萃分析的数据支持早期开始使用速效、强效和长期他汀类药物治疗。因此我们建议在因 ACS 住院的前 1-4 天内开始使用强效他汀类药物治疗；用药剂量应达到 LDL-C  $< 1.8$  mmol/L ( $\sim 70$  mg/dL) 或 LDL-C 降低 50% 的目标，如表 11 治疗目标中所提到的。在强效他汀类药物不良反应风险较高的患者中(如老年人、肝损伤、肾脏损害或可能与必须的合并治疗产生相互作用)应考虑使用弱效他汀类药物。在 ACS 后患者中依折麦布联合辛伐他汀能够进一步降低 LDL-C 并获得额外的获益(在复合临床终点方面相对风险降低 6.4%)。<sup>63</sup>



在包括 ACS 后/极高风险患者的 PCSK9 抑制剂研究中获得了非常有前景的结果<sup>115,116</sup>，有待进一步明确结果的研究。

应在 ACS 后 4-6 周复查血脂以确定血脂是否达标以及是否有安全性问题；之后可相应地调整治疗方案。

在一项研究中(Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico(GISSI))，补充使用高纯度 n-3 PUFA 能够降低 MI 存活者的死亡率；但在近期的两项使用现代循证预防治疗的试验中(大部分患者接受他汀类药物治疗)未能改变临床结局，因此不推荐常规使用。<sup>361</sup> 此外，在近期患有 ACS 的患者中，CETP 抑制剂达塞曲匹未能降低 CV 事件复发的风险。<sup>362</sup>

### 9.6.2 在接受经皮冠脉介入治疗的患者中调脂治疗的问题

在一项包含 3341 名患者的 13 项随机研究的个体患者荟萃分析中显示，在未使用他汀类药物治疗的患者中使用大剂量他汀类药物预防治疗(范围从用药时间>2 周至单次用药)(11 项研究)或在长期接受他汀类药物治疗的患者中采用大剂量他汀类负荷剂量能够减少接受经皮冠脉介入治疗(PCI)患者中围手术期 MI 和 30 天不良事件。<sup>363-365</sup> 除了一项研究之外，PCI 均在稳定性心绞痛或非 ST 段抬高型 ACS(NSTE-ACS)的非急性期实施。在该荟萃分析中包含的一项直接 PCI 背景下的研究中，冠脉血流有所改善。<sup>366</sup> 因此 PCI 前使用大剂量他汀类药物短期术前用药或负荷用药(在长期治疗的基础上)可考虑用于择期 PCI 或 NSTE-ACS(IIa 级，证据水平 A 级)。<sup>363-365</sup> 直接或延迟 PCI 治疗 ST 段抬高型 MI(STEMI)前使用大剂量他汀类药物术前或负荷用药需要进一步研究。他汀类药物预防治疗也能够有效降低冠状动脉造影或介入治疗后造影剂引起的急性肾损伤的风险。<sup>367</sup>

患 ACS 患者和接受 PCI 治疗患者降脂治疗的建议见表 27。

**表 27 急性冠脉综合征患者和接受经皮冠状动脉介入治疗患者中降脂治疗的建议**

| 建议  | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> | 参考 <sup>c</sup> |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| 建议所有无禁忌症或不耐受病史的 ACS 患者，无论初始 LDL-C 水平如何，在入院后尽早开始或继续使用大剂量他汀类药物。   | I               | A               | 64, 358-360     |
| 在 ACS 后患者中，如果使用最大耐受剂量他汀类药物 LDL-C 未达标，则可考虑依折麦布联合他汀类药物治疗。   | IIa             | B               | 63              |
| 如果使用最大耐受剂量他汀类药物和/或依折麦布 LDL-C 未达标，则考虑在降脂治疗的基础上使用 PCSK9 抑制剂；在他汀类药物不耐受的患者中或他汀类药物禁用的患者中单独使用或联合使用依折麦布。                                     | IIb             | C               | 115, 116        |
| 在 ACS 后 4-6 周复查血脂以确定是否达到 LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL)目标水平或当基线期水平在 1.8 至 3.5 mmol/L(70 至 135 mg/dL)时至少降低 50%，以及是否有任何安全问题。治疗剂量应相应进行调整。 | IIa             | C               |                 |
| 在择期 PCI 或 NSTE-ACS 患者中应考虑在 PCI 之前常规使用大剂量他汀类药物短期术前用药或负荷用药(在长期治疗的基础上)。  | IIa             | A               | 363-365         |

ACS = 急性冠脉综合征；LDL-C = 低密度脂蛋白-胆固醇；NSTE-ACS = 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征；PCI = 经皮冠状动脉介入治疗；PCSK9 = 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9 型 kexin。

<sup>a</sup> 推荐类别。

<sup>b</sup> 证据水平。

<sup>c</sup> 支持推荐目标值的参考文献。

## 9.7 心脏衰竭和瓣膜病

### 9.7.1 预防冠状动脉疾病患者发生心脏衰竭

心脏衰竭(HF)的患者与无 HF 患者相比患病率和死亡率增加了三至四倍。综合 RCT 的结果表明使用他汀类药物降低胆固醇使 CAD 患者的 HF 发生率降低 9 – 45%。<sup>368,369</sup> 四项关键 RCT 比较了强度高低的两类用药方案。更强的用药方案使之前无 HF 的急性和稳定性 CAD 患者因 HF 而住院的发生率平均降低了 27%。<sup>358,370-372</sup> 但是，无证据表明他汀类药物能够预防非缺血引起的 HF。

### 9.7.2 慢性心力衰竭

HF 患者与无 HF 患者相比 TC 和 LDL-C 更低。与无 HF 的患者相比，低 TC 意味着 HF 的预后更差。不建议在 HF 患者中常规使用他汀类药物。在两项大型 RCT 中，<sup>373,374</sup> 在一些重要终点方面无受益，如 CV 死亡和非致死性 MI 和卒中，尽管在主要为收缩性心脏衰竭的患者中住院率有所降低<sup>373,375</sup> 且 LDL-C 和 hs-CRP 明显减少。在所有病例中，无证据表明患者在发生 HF 后使用他汀类药物治疗会对患者造成损害，因此如果患者已经使用这种药物则无需停药。n-3 PUFA 类药物可能有些许效果。在 GISSI-HF RCT 中，在纽约心脏病学会(NYHA)II-IV 级 HF 的患者中观察到对主要终点(全因死亡和因 HF 而住院)有显著作用。

<sup>376</sup>

### 9.7.3 瓣膜疾病

主动脉狭窄增加 CV 事件的风险和死亡率。主动脉狭窄、LDL-C 和 Lp(a)之间的关联以及胆固醇和二尖瓣钙化风险增高之间的关联与早期观察性非对照试验的结果一致，强化降脂治疗能够有效延缓主动脉狭窄的进程。但是，这一点未在 RCT 中得到验证。<sup>243,377,378</sup> 苏格兰主动脉狭窄和降脂治疗试验，对症状消退的影响(SALTIRE; 155 名患者，80mg 阿托伐他汀或安慰剂)，SEAS(1873 名患者，辛伐他汀 40mg 联合依折麦布 10mg 或安慰剂)和主动脉狭窄进展观察：评估瑞舒伐他汀影响(ASTRONOMER; 269 名患者，瑞舒伐他汀 40mg 或安慰剂)试验未显示在轻至中度主动脉瓣狭窄的患者中主动脉狭窄或相关事件的进展有延缓。较为明显的是，在 SEAS 试验中缺血性事件减少了 21%。此外，在通过强化降脂治疗终点增量减少试验(IDEAL)和强化降低胆固醇水平预防卒中(SPARCL)这两项 RCT 的事后分析中，大剂量他汀类药物与正常剂量或安慰剂相比，在无已知主动脉瓣狭窄的患者中不会影响主动脉瓣膜狭窄的发生率。<sup>379</sup> 主动脉瓣硬化(主动脉瓣膜钙化但不影响瓣膜活动或有明显跨瓣压差)即便在无更高风险的情况下仍会增加 CAD 的风险。在这类患者中，他汀类药物在病程早期可用于治疗主动脉瓣疾病和 CAD 进展；但是，这一点需要进一步研究。<sup>380</sup> 关于风湿性二尖瓣狭窄和生物瓣膜假体，小规模观察性研究提示他汀类治疗有益。<sup>381,382</sup>

HF 患者和瓣膜病患者降脂治疗的建议见表 28。

**表 28 心脏衰竭或瓣膜病患者中血脂异常的治疗建议**

| 建议   | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> | 参考 <sup>c</sup> |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| 如无其他用药指征，不推荐在心脏衰竭患者中使用他汀类药物降低胆固醇治疗(但是用药也没有危害)。 | III期            | A               | 373, 374        |
| 在心脏衰竭患者中可考虑在最佳治疗上加用 n-3 PUFA 类 1 g/日。          | IIb             | B               | 376             |
| 如无其他用药指征，在主动脉瓣狭窄但无 CAD 的患者中不推荐降低胆固醇治疗。         | III期            | C               | 243, 377, 378   |

CAD = 冠状动脉疾病；PUFAs = 多不饱和脂肪酸。

<sup>a</sup> 推荐类别。

<sup>b</sup> 证据水平。

<sup>c</sup> 支持推荐目标值的参考文献。

## 9.8 自身免疫疾病

自身免疫疾病，包括类风湿性关节炎、SLE、银屑病和抗磷脂综合症，与普通人群相比其特征是动脉粥样硬化较重且有较高的 CV 患病率和死亡率。<sup>383-385</sup> 免疫系统被认为是动脉粥样硬化的病因之一。免疫反应的炎症部分和自身免疫因子(如自身抗体、自身抗原和自身反应性淋巴细胞)一样均参与这些反应之中。这些疾病的特征是炎症性血管炎和血管内皮功能障碍。因此，在这些患者中，应格外注意传统 CVD 风险因素的治疗，包括血脂异常。在这种情况下，他汀类药物能够有效减少疾病发作、CV 事件和死亡率(特别是在初级预防中使用)，而停药则会增加 MI 和死亡率。<sup>386</sup> 但是，仅在发病的基础上无采用降脂治疗的确切指征(表 29)。此外，对于这些患者未曾根据个体总风险设定具体的 LDL-C 目标。

**表 29 自身免疫疾病患者中血脂异常的治疗建议**

| 建议          | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> |
|-------------|-----------------|-----------------|
| 不建议常规使用降脂药物 | III期            | C               |

<sup>a</sup> 推荐类别。

<sup>b</sup> 证据水平。

## 9.9 慢性肾脏疾病

CKD 的定义是肾脏结构或功能异常，持续 >3 个月，对健康造成影响。CKD 可根据 GFR 分为 5 类。<sup>387</sup> 在成年人中，GFR 降低会独立于其他 CV 风险因素外增加 CVD 的风险。<sup>388-391</sup> 在 3 和 4 期 CKD 患者中 CV 死亡率比肾功能正常的患者分别高两倍和三倍。<sup>391</sup> 患有 CKD 和确诊有 CVD 的患者死亡率远高于患 CVD 但肾功能正常的患者。<sup>392</sup> 因此患 CKD 的患者被认为有较高(3 期 CKD)或非常高(4-5 期 CKD 或接受透析治疗)的风险，在这些患者中无需采用风险估计模型。

### 9.9.1 慢性肾脏疾病患者的脂蛋白谱

脂蛋白谱在定量和定性分析上均有异常，且随 GFR 降低而加重，在终末期肾病的受试者中最为明显(ESRD)。在 CKD 早期，TG 明显升高而 HDL-C 降低；TG 的升高是由调节酶和蛋白的变化而引起的 TRL 生成增多且清除减少造成的。因此，non-HDL-C 和 apoB 水平均明显增加。LDL 亚类显示低密度 LDL 颗粒增多。在 ESRD 患者中，LDL 的代谢时间明显延长，导致 TC 和 LDL-C 水平明显升高。血浆 Lp(a)水平由于循环中这些颗粒的留存时间延长而在早期即开始升高。



总体上，大多数 3-5 期 CKD 患者有混合性血脂异常，且血脂谱有较高的成动脉粥样硬化能力，所有脂蛋白均有不良变化。

### 9.9.2 慢性肾脏疾病患者中调脂治疗的证据

在对包括 45285 名参与者在内的 50 项研究的系统回顾中，在基线期有 CKD 且无 CVD 的成年患者中将他汀类药物的获益和风险与安慰剂或无治疗(47 项研究)或其他他汀类药物(3 项研究)进行了比较。<sup>393</sup> 他汀类药物使患者死亡率和重大冠脉事件发生率降低了 20%；研究未确定他汀类药物对卒中和肾脏功能的相关影响。这些结果与一项荟萃分析的结果一致。该荟萃分析包括 11 项 RCT，21293 名 CKD 患者，其中 6857 名接受透析治疗。<sup>394</sup> 在患 CKD 但未接受透析治疗的患者中，使用他汀类药物治疗使全因死亡率降低 34%，CV 死亡率降低 31%，CV 事件发生率降低 45%，卒中发生率降低 34%。在接受透析治疗的患者中，使用他汀类药物治疗不会影响全因死亡率和卒中发生率，但会使 CV 死亡率降低 21%，CV 事件发生率降低 19%。5 期 CKD(或需透析治疗)确实具有非常高的风险，有不同的因素会影响疾病结局；关于调脂治疗 RCT 的结果未提供有说服力的证据表明在这类患者中 CVD 事件发生率会降低。

在包含 1200 名接受血液透析治疗的糖尿病患者队列的 4D 试验(膳食德国人糖尿病透析研究)中，阿托伐他汀对 CVD 的主要复合终点无积极影响。<sup>395</sup> 包含 2776 名接受血液透析治疗的患者的 AURORA 研究(一项评价在常规接受血液透析的受试者中瑞舒伐他汀用药的研究：生存率和心血管事件的评价)的结果显示，瑞舒伐他汀能够像预期那样降低 LDL-C，但是对复合 CVD 终点无明显影响。<sup>396</sup> 这些中立的结果引发了以下疑问：在这些风险非常高、结局较差的患者中他汀类药物治疗是否存在获益。

在 SHARP 研究中，<sup>397</sup> 在 3A-5 期 CKD 患者中，辛伐他汀和依折麦布联合治疗与安慰剂相比能够降低重大动脉粥样硬化事件(冠心病死亡、MI、非出血性卒中或任何血运重建治疗)的风险。该试验无充足效力单独评价对透析和非透析患者主要结局的影响，但是无良好的统计学证据表明在透析治疗的患者中比例效应与非透析治疗患者存在差异；总体上，在 SHARP 试验中，患者的 CV 风险明显低于 AURORA 和 4D 试验，反映在事件发生率和死亡率较低。

他汀类药物对 CKD 患者初级 CVD 预防的费用-效益分析<sup>398</sup> 显示他汀类药物能够降低 CKD 患者的绝对 CVD 风险，但是增加了横纹肌溶解的风险，以及与 CKD 加重有关的竞争风险，部分抵消了其获益。一项对肾脏移植患者中他汀类药物获益和风险的系统回顾包含 22 项研究的 3465 名无 CHD 患者。作者的结论是他汀类药物可降低 CV 风险，但治疗作用尚不明确；由于存在异质性，不同的他汀类药物治疗方案无法进行比较，建议实施更多的研究。<sup>228</sup>

### 9.9.3 慢性肾脏疾病患者中调脂治疗的安全性

在晚期 CKD(3-5 期)中安全性问题和剂量调整非常重要，因为不良事件通常与用药剂量有关且是由更高的血药浓度引起的。

在这类患者实施的 RCT 中证明优选治疗方案和剂量对患者有益。399 已证明使用氟伐他汀 80mg、阿托伐他汀 20mg、瑞舒伐他汀 10mg、辛伐他汀/依折麦布 20/10mg、普伐他汀 40mg 和辛伐他汀 40mg 能够预防冠脉事件。在亚洲国家和使用多种药物以及有合并症的患者用药剂量应比试验中所使用的低。此外，首选主要通过肝脏代谢的他汀类药物(氟伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀)。通过 CYP3A4 代谢的他汀类药物由于药物间相互作用可能会产生不良反应，因此需要特别注意。

### 9.9.4 慢性肾脏疾病患者中调脂治疗的建议

根据 CKD 患者中调脂治疗的证据，肾脏疾病：改善全球治疗结局(KDIGO)组织制定了 CKD 患者中调脂治疗的临床诊疗更新指南。<sup>399</sup> 根据这一指南，但着重考虑发生 CVD 风险较高或非常高的患者，将诊疗建议总结在表 30 中。

**表 30 中至重度慢性肾脏疾病患者中调脂治疗的建议**

| 建议   | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> | 参考 <sup>c</sup> |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| 3-5 期 CKD 患者应考虑具有较高或非常高的 CV 风险。                                  | I               | A               | 388-392         |
| 他汀类药物或他汀类/依折麦布复方药物适用于非透析依赖性 CKD 患者。                              | I               | A               | 393, 394, 397   |
| 在患有透析依赖性 CKD 且无动脉粥样硬化性 CVD 的患者中，不应开始使用他汀类药物。                     | III 期           | A               | 395, 396        |
| 在开始透析时已经使用他汀类药物、依折麦布或他汀类/依折麦布复方药物的患者中，应继续使用这些药物，特别是在患有 CVD 的患者中。 | IIa             | C               |                 |
| 在成年肾脏移植受体中可考虑使用他汀类药物。  | IIb             | C               |                 |

CKD = 慢性肾脏疾病；CV = 心血管。

<sup>a</sup> 推荐类别。

<sup>b</sup> 证据水平。

<sup>c</sup> 支持推荐目标值的参考文献。

## 9.10 移植(表 31)

在接受实体器官移植的患者中脂质异常很常见，使患者容易发生动脉粥样硬化性疾病和移植动脉血管病变，造成重大血管事件。在这些患者中血脂异常的常见原因有糖尿病、肥胖、MetS 和 CKD。

免疫抑制药物治疗方案也对脂质代谢产生重要的不良影响。糖皮质激素治疗导致体重升高和加重胰岛素抵抗，导致 TC、VLDL 和 TG 升高，以及 LDL 颗粒的大小和密度增加。钙调磷酸酶抑制剂提高肝脏脂肪酶活性、降低 LPL 和结合 LDLR，导致引起致动脉粥样硬化脂蛋白清除降低。使用环孢素对血脂谱的不良影响比使用他克莫司更大。西罗莫司是他克莫司的一种结构类似物，造成几乎一半接受其治疗的患者出现血脂异常。患者应接受 CVD 高风险患者所推荐的健康生活方式建议。

他汀类药物在器官移植受体中的作用与在普通人群中的相似。尽管随机试验数据表明他汀类药物能够改善心脏移植患者<sup>400-402</sup>和肾移植患者的结局，<sup>403</sup>但无大量结局数据。近期的一项系统回顾显示在肾移植患者中他汀类药物治疗使 CVD 事件和死亡率有明显降低的趋势。<sup>403</sup>同时，也必须考虑到一些潜在的药物间相互作用，特别是通过 CYP3A4 代谢的环孢素，可能增加他汀类药物的全身暴露量以及肌病的风险。氟伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀和瑞舒伐他汀发生相互作用的能力较小。<sup>402</sup>他克莫司也通过 CYP3A4 代谢，但是与环孢素相比似乎与他汀类药物产生有害相互作用的可能性较小。在接受钙调磷酸酶抑制剂和他汀类药物治疗的患者中，如果可能应避免和非常谨慎地使用其它影响 CYP3A4 活性的药物。建议将他汀类药物作为器官移植患者降脂治疗的一线用药。

**表 31 器官移植患者中血脂异常的治疗建议**

| 建议   | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> | 参考 <sup>c</sup> |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| 应制定器官移植患者中全球 CV 风险管控策略。  | I               | C               |                 |
| 他汀类药物应考虑作为器官移植患者中的一线用药。应从小剂量开始用药，小心逐渐加量，并注意可能的药物间相互作用，特别是那些接受环孢素治疗的患者。   | IIa             | B               | 402             |
| 在不耐受他汀类药物或尽管使用了最大耐受剂量仍有明显血脂异常和较高残余风险的患者中，可考虑替代或其他治疗：对于以高 LDL-C 异常为主的患者可使用依折麦布；或者：对于高甘油三酯血症和/或低 HDL-C 为主要异常的患者可使用贝特类药物。 | IIb             | C               |                 |

CV = 心血管；HDL = 高密度脂蛋白胆固醇；LDL = 低密度脂蛋白胆固醇。

<sup>a</sup> 推荐类别。

<sup>b</sup> 证据水平。

<sup>c</sup> 支持推荐目标值的参考文献。

应从小剂量开始用药，小心逐渐加量，并注意可能的药物间相互作用。对于接受环孢素治疗的患者建议从小剂量普伐他汀或氟伐他汀开始用药。对于无法使用他汀类药物的血脂异常患者，在 LDL-C 较高的患者中可考虑使用依折麦布替代。<sup>404</sup>该药尚无治疗结局方面的资料，通常应作为二线药物使用。应谨慎使用贝特类药物，因为其会降低环孢素水平且可引起肌病。如果计划使用贝特类药物联合他汀类药物联合治疗，则需要格外谨慎。考来烯胺在心脏移植患者中作为单药治疗无效，且会降低免疫抑制药物的吸收，通过分开给药能最大程度降低该药物间相互作用。

## 9.11 外周动脉疾病

术语 PAD 包含了所有血管部位，包括颈动脉、椎动脉、上肢动脉、肠系膜动脉、肾动脉和下肢动脉。主动脉通常包含在其中。<sup>405</sup> PAD 是动脉粥样硬化的常见部位，且这类患者发生冠脉事件的风险较高，因此 PAD 是 MI 和 CV 死亡的一个独立风险因素。<sup>405,406</sup> CV 风险升高使 PAD 包含在“等价风险”疾病列表中，且应采取二级预防治疗措施。然而，尽管 PAD 患者有较高的 CV 患病率和死亡率，但与 CAD 患者相比，这些患者通常并未得到充分治疗。<sup>406</sup>

### 9.11.1 下肢动脉疾病

低 ABI (<0.90) 是诊断下肢动脉疾病 (LEAD) 的指标。ABI 较低 (<0.90) 或较高 (>1.40，相对于硬化的动脉) 能够预测 CV 患病率和死亡率。降胆固醇治疗降低了缺血性 CV 事件的风险和跛行的加重，同时也改善了患者的行走性能。关于心脏事件，对包含 >10000 名胆固醇水平在正常至升高的患者的 18 项试验进行了一项系统回顾。报告显示在下肢动脉粥样硬化的受试者中降脂治疗使总 CV 事件减少了 20%，全因死亡率减少了 14%。<sup>407</sup>关于肢体功能预后，在保持健康降低动脉粥样硬化血栓形成 (REACH) 登记中，使用他汀类药物使肢体不良结局的发生率降低了约 18%。<sup>408</sup>即便是在疾病的最晚期(急性肢体缺血)，他汀类药物也能降低 1 年死亡率和重大不良 CV 事件发生率并提高无截肢生存期。<sup>409</sup>

### 9.11.2 颈动脉疾病

虽然目前没有随机研究评价在患颈动脉粥样硬化疾病且之前无 CV 事件的患者中，降脂治疗是否会降低 CV 事件的发生率，在很多研究中降脂治疗减少了卒中的发生。在一项包含 >90000 名患者 RCT 的荟萃分析中，Amarenco 等<sup>410</sup>报告了他汀类药物治疗使不同人群中所有卒中的发生率减少了 21%，且这一作用主要是由 LDL-C 降低的程度决定的。在 RCT 中使用他汀类药物使 CIMT 降低，<sup>410,411</sup>然而近期的研究数据多少影响了这一生物标记物(除颈动脉斑块外)的疾病预测作用。<sup>60</sup>在大多数(并非全部)影像学研究中烟酸治疗后颈动脉粥样硬化的适度消退未得到 AIM-HIGH 和 HPS2-THRIVE 试验中有临床获益的支持。<sup>251,252</sup>

**9.11.3 视网膜血管疾病**

视网膜动脉粥样硬化改变与 TC、LDL-C、TG 和 apoB 水平有关，也与 CAD 有关。<sup>412</sup> 非诺贝特能够降低糖尿病性视网膜病的进展。<sup>413,414</sup>

**9.11.4 腹主动脉动脉瘤患者的二级预防**

腹主动脉动脉瘤的出现代表一种高危状态，且与年龄、男性性别、动脉粥样硬化性 CVD 个人病史、吸烟、高血压和血脂异常有关，<sup>415</sup> 而相反，糖尿病患者的风险较低。

目前尚未在这一疾病的患者中验证降脂治疗降低 CV 风险的临床试验。一系列主要基于回顾性非随机研究的系统回顾<sup>416</sup> 报告称尚无决定性证据表明他汀类药物治疗能够降低围手术期 CV 患病率和死亡率。在一例比较阿托伐他汀 20mg 和安慰剂的 RCT 中，在 100 名接受包括腹部动脉瘤修补术在内的非心脏血管手术的患者中，心源性死亡、MI、卒中和不稳定性心绞痛的复合终点明显减少。<sup>417</sup> 在另一项 497 名接受血管手术的双盲安慰剂对照试验中，围手术期氟伐他汀治疗(80mg/日)能够改善术后心脏结局。<sup>418</sup>

根据最近的一项荟萃分析，他汀类药物治疗有可能有效预防小(直径<55mm)腹主动脉瘤的生长。<sup>419</sup>

**9.11.5 肾血管动脉粥样硬化**

尽管目前尚无 RCT 检验肾血管动脉粥样硬化患者中降脂治疗的效果，最近的一项基于人群的研究显示，在年龄大于 65 岁的动脉粥样硬化性肾血管病变患者中，重大心肾复合终点(MI、卒中、HF、急性肾衰、透析和死亡)的风险在使用他汀类药物的患者中明显低于非他汀类药物患者。<sup>420</sup>

PAD 患者中降脂药物的建议见表 32。

**表 32 外周动脉疾病(包括颈动脉疾病)患者中降脂药物的建议**

| 建议                                      | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> | 参考 <sup>c</sup> |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| PAD 是一种极高风险疾病，推荐在这些患者中使用降脂治疗(主要是他汀类药物)。 | I               | A               | 407, 421        |
| 他汀类药物治疗应考虑用于预防腹主动脉瘤的进展。                 | IIa             | B               | 419             |

PAD = 外周动脉疾病。

<sup>a</sup> 推荐类别。

<sup>b</sup> 证据水平。

<sup>c</sup> 支持推荐目标值的参考文献。

**9.12 卒中**

卒中病因多样，包括心源性血栓栓塞(通常与房颤有关)、颈动脉和近端动脉粥样硬化和血栓栓塞、细小脑血管病变和颅内出血(包括脑内和蛛网膜下腔出血)。

根据具体病因，血脂异常在卒中的发病中可能有不同的作用。血脂异常和动脉粥样硬化事件(包括缺血性卒中和 TIA)之间的关联已经非常明确，而血脂异常和其他类型的卒中之间关系尚不明确。尽管如此，同时控制其他病因，如高血压，是至关重要的。

**9.12.1 卒中中的一级预防**

在因 LDL-C 或其他 CV 风险因素(包括动脉高血压)造成的 CVD 风险较高以及确诊有 CVD 的成年人中，使用他汀类药物能够降低缺血性卒中或 TIA 的风险。<sup>64,69,128,330,422-426</sup> LDL-C 每降低 1.0 mmol/L 首次发生缺血性卒中的风险减少 21%，<sup>64</sup> 且在男性和女性之间相似。<sup>65</sup> 治疗获益能够在长期随访中维持。<sup>427</sup> 近期在年龄>65 岁 CV 高危但未确诊有 CV 疾病的受试者中的 RCT 的荟萃分析显示，他汀类药物显著减少 MI 和卒中的发生率，但是不会显著延长短期生存率。<sup>327</sup> 使用更强效的他汀类药物降脂治疗与较弱效的治疗方案相比卒中的风险更低。<sup>64,65,128,422</sup> 关于他汀类药物治疗会增加出血性卒中的风险这一问题未得到证实。<sup>423</sup> 在 ACS 后患者中辛伐他汀用药的基础上加用依折麦布能够增加对缺血性卒中或所有卒中的疗效(对后者有临界的统计学显著性)。<sup>63</sup> 在 AIM-HIGH 和 HPS2-THRIVE 试验中，烟酸未降低 CVD 住院患者长期随访中的卒中率。<sup>251,252</sup> 实际上，在 AIM-HTGH 试验中缺血性卒中发生率增加和 HPS2-THRIVE 试验中出血性卒中增加的趋势( $P = 0.08$ )已经引起关注并导致 AIM-HIGH 试验在计划结束之前终止。按照表 33 中给出的建议，卒中中的一级预防是所有确诊有动脉粥样硬化性疾病的患者和 CVD 发病高危患者中开始使用他汀类药物治疗的指征。

**表 33 卒中中的一级和二级预防中降脂药物的用药建议**

| 建议   | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> | 参考 <sup>c</sup>  |
|--|-----------------|-----------------|------------------|
| 在较高或极高 CV 风险的患者中建议使用他汀类药物治疗以达到既定治疗目标作为卒中中的一级预防。        | I               | A               | 64, 65, 422, 426 |
| 建议在有 CVD 其他表现的患者中采用降脂治疗作为卒中中的一级预防。                     | I               | A               | 63-65, 422, 426  |
| 建议在既往有非心源性血栓引起的缺血性卒中或 TIA 病史的患者中采用强化他汀类药物治疗作为卒中中的二级预防。 | I               | A               | 422, 428         |

CVD = 心血管疾病；TIA=短暂性脑缺血发作。

<sup>a</sup> 推荐类别。

<sup>b</sup> 证据水平。

<sup>c</sup> 支持推荐目标值的参考文献。



### 9.12.2 卒中的二级预防

卒中或 TIA 发作后，患者不仅有脑血管事件复发的风险，还有其他重大 CV 事件的风险，包括 MI。使用他汀类药物的二级预防治疗降低了卒中复发(12%)、MI 和血管性死亡的风险。<sup>422,428</sup> 在一项汇总数据分析中，在患有颈动脉狭窄的患者中，在 TIA 发作时预先使用他汀类药物能够降低早期卒中复发的风险，支持卒中后应尽早开始使用他汀类药物。<sup>429</sup> 但是，卒中的病因可能影响他汀类药物的疗效，因此脑血管事件中有动脉粥样硬化证据的患者治疗获益最多，而出血性卒中的患者可能无获益。<sup>422</sup>

## 9.13 人免疫缺陷病毒感染患者

HIV 感染患者通常会出现 TC 和 LDL-C 降低，以及 HDL-C 降低和 TG 升高。<sup>430,431</sup> 抗逆转录病毒治疗(ART)或高效价抗逆转录病毒治疗(HAART; 联合用药)造成 TC、LDL-C 和 TG 明显升高，且主要为低密度的 LDL 颗粒，而 HDL-C 仍较低。血脂变化的程度在不同类和同类的抗逆转录病毒药物之间存在差异。新型蛋白酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)或整合酶抑制剂对脂蛋白代谢的影响程度较低。ART 也降低了胰岛素敏感性以及诱发高血压和体脂再分布(脂肪营养不良包括脂肪萎缩，指的是面部、臀部和四肢的脂肪丢失，和/或脂质过多，乳房、颈部、背部和上腹部的脂肪堆积)也会增加 CVD 风险。HIV 感染的患者与无 HIV 感染的患者相比 CVD 的风险更高[RR 1.61 (95% CI 1.43, 1.83)]，而 ART(特别是早期的蛋白酶抑制剂)进一步使这一风险增加至两倍[RR 2.00 (95% CI 1.70, 2.37)]。<sup>431-433</sup> 即便对传统风险因素进行调整后，CVD 风险仍较高。<sup>434</sup> ART 可能尤其会加速伴有血脂异常的年轻男性重度吸烟者的 CAD 相关事件的发生。虽然如此，ART 引起的绝对 CVD 风险增加相对适中，且应同时注意到其在 HIV 治疗中的获益。

饮食改变和日常体育锻炼，以及更换其他的 ART 治疗方案可能对血脂异常产生较好的影响，但是大多数患者仍需要药物治疗来达到血脂目标。他汀类药物有效，但是应考虑到与 ART 的药物间相互作用。在肝脏中通过 CYP3A4 或 CYP2C9 代谢的他汀类药物容易与蛋白酶抑制剂和 NNRTI 依非韦伦产生药物间相互作用。普伐他汀并非主要通过 CYP 同工酶系统代谢，因此是 HIV 感染患者中的首选他汀类药物。首选的他汀类药物包括阿托伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀和瑞舒伐他汀，但是应谨慎用药。不建议辛伐他汀或洛伐他汀与任何蛋白酶抑制剂或依非韦伦联合用药。利物浦大学 HIV 药物相互作用数据库(<http://www.hiv-druginteractions.org>)是一个检查药物间相互作用的非常有用的工具(附图 B)。对于无法耐受他汀类药物治疗的患者，可选择依折麦布。<sup>435</sup> 当 HTG 是主要存在的问题时，可选择贝特类药物和鱼油。<sup>436</sup>

不建议使用胆汁酸螯合剂，因为其会使 TG 升高且对抗逆转录药物的吸收的作用尚未进行研究。

目前尚无他汀类药物、依折麦布、贝特类药物对血脂异常的 HIV 感染患者的 CV 事件影响的资料。

HIV 患者中降脂药物的建议见表 34。

**表 34 人免疫缺陷病毒感染患者中降脂药物的用药建议**

| 建议   | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> |
|--|-----------------|-----------------|
| 在有血脂异常的 HIV 患者中应考虑采取降脂治疗(主要是他汀类药物)以达到对高危受试者制定的 LDL-C 目标。 | IIa             | C               |

HIV = 人免疫缺陷病毒; LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇。

<sup>a</sup> 推荐类别。

<sup>b</sup> 证据水平。

## 9.14 精神疾病

严重精神疾病如精神分裂症或躁郁症会对 CVD 的发病风险造成不利影响。这与大多数这些患者的生活方式不健康(久坐不动、膳食不均衡、吸烟)有关，但是也与药物治疗有关。有些抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药和稳定情绪的药物会造成体重升高和心血管代谢紊乱，包括血脂异常和血糖异常。

在精神分裂症谱系障碍首次发作的患者中，在疾病早期就出现心血管代谢风险；这与原患疾病、不健康的生活方式和与其他药物相互作用的抗精神病药物有关。<sup>437</sup> 所有这些解释了在这些精神病患者中肥胖、MetS、糖尿病和血脂异常的发病率为什么会更高。<sup>438</sup> 其还会导致有这些疾病的精神病患者中 CVD 和 CV 死亡的发生率更高。

在一个芬兰精神分裂症患者队列中，预期寿命比普通人群中年龄相近的人大约少 20 年。<sup>439</sup> 在有躁郁症的患者中，预期寿命减少 12-14 年。<sup>440</sup> 在专业知识基础进阶中心双向情感障碍(FACE-BD)队列的 654 名躁郁症患者中，18.5%达到 MetS 的标准；只有 11%和 28%的分别有高胆固醇血症和高空腹血糖的患者针对这些疾病接受治疗。<sup>441</sup> 有上述精神疾病的患者通常对长期药物治疗的依从性较差，因此其 CV 风险因素控制不佳。

CVD 是精神病患者死亡率增高的很大一部分原因。<sup>442</sup> 在各种双相情绪障碍的患者中 CVD 发病较对照组早 10 年以上。<sup>443</sup> 因此建议在这些患者中尽早开始一级预防。这一点已在欧洲精神病学协会的一份意见书中进行了总结，并得到了欧洲糖尿病学会和 ESC 的支持。<sup>444</sup>



降脂治疗选择

图表修订于 2013 年 8 月。完整信息参见 [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) 和 [www.hiv-druginteractionslite.org](http://www.hiv-druginteractionslite.org)

|       |       | ATV/r          | DRV/r | FPV/r | IDV/r | LPV/r | SQV/r | EFV  | ETV  | NVP | RPV | MVC | EVG/c | RAL | ABC | FTC | 3TC | TDF | ZDV |
|-------|-------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 他汀类药物 | 阿托伐他汀 | ↑              | ↑     | ↑153% | ↑     | ↑490% | ↑     | ↓43% | ↓37% | ↓   | ↔   | ↔   | ↑     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|       | 氟伐他汀  | ↔              | ↔     | ↔     | ↑     | ↔     | ↑     | ↑    | ↑    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|       | 洛伐他汀  | ↑              | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓    | ↓    | ↓   | ↔   | ↔   | ↑     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|       | 普伐他汀  | ↔              | ↑81%  | ↔     | ↑     | ↔     | ↓50%  | ↓44% | ↓    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|       | 瑞舒伐他汀 | ↑213%          | ↑48%  | ↑8%   | ↑     | ↑107% | ↑     | ↔    | ↑    | ↔   | ↔   | ↔   | ↑48%  | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|       | 辛伐他汀  | ↑              | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↑     | ↓68% | ↓    | ↓   | ↔   | ↔   | ↑     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
| 贝特类   | 苯扎贝特  | ↔              | ↔     | ↔     | ↔     | ↔     | ↔     | ↔    | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|       | 氟贝丁酯  | ↔              | ↔     | ↔     | ↔     | ↔     | ↔     | ↔    | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↑†† |
|       | 非诺贝特  | ↔              | ↔     | ↔     | ↔     | ↔     | ↔     | ↔    | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|       | 吉非罗齐  | ↓              | ↓     | ↓     | ↓     | ↓41%  | ↓     | ↔    | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↑   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |
|       | 依折麦布  | ↑ <sup>a</sup> | ↔     | ↔     | ↔     | ↔     | ↔     | ↔    | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔     | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   |

彩色图例

- 预期无临床意义相互作用。
- 这些药物不应联合用药。
- 可能有相互作用，需要调整剂量或密切监视。
- 可能有相互作用，预期强度较弱(<2 倍 ↑AUC 或 <50% ↓AUC)。建议根据实践调整剂量。

文本图例

- ↑可能增加降脂药物的暴露量
  - ↓可能降低降脂药物的暴露量
  - ↔ 无显著影响
  - ↑可能增加 HIV 药物的暴露量
  - ↓可能降低 HIV 药物的暴露量
  - <sup>a</sup> 未增效的阿扎那韦
- 数字指的是药物间相互作用研究中观察到的降脂药物的 AUC 的升高或降低。

附图 B 利物浦大学 HIV 药物相互作用数据库。

他汀类药物在使用二代抗精神病药物治疗的精神病患者中具有等效降 LDL-C 作用<sup>445</sup>；但是，在这些患者中仅有一小部分在生活方式上和使用心血管药物方面采取预防措施。他汀类药物的用药比例在精神分裂症患者中约为对照组的一半。<sup>446</sup>

不幸的是，到目前为止尚未有 RCT 在这些重大精神疾病患者中评价“硬性”CV 结局指标。有理由认为已经证明在代谢方面的治疗疗效能够长期预防 CV 事件。但是，在这些重大精神病患者中仍有许多问题需要在将来的研究中解决，包括他汀类药物与抗精神病药物联合用药易诱发糖尿病的长期安全性问题以及预防早期 CV 死亡与发病。

表 35 列出了精神病患者降脂药物治疗的建议。

表 35 精神病患者中降脂药物治疗的建议

| 建议                                     | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> |
|--|-----------------|-----------------|
| 重大精神疾病能够改变总体 CV 风险的预期。                 | I               | C               |
| 精神病患者中总体 CV 风险的管控与高危/极高危 CV 患者中所建议的一致。 | I               | C               |
| 在精神病患者中，尤其需要注意的是改变生活方式的持续性和药物治疗的依从性。   | I               | C               |

CV = 心血管。  
<sup>a</sup> 推荐类别。  
<sup>b</sup> 证据水平。  
<sup>c</sup> 支持推荐目标值的参考文献。

## 10 接受降脂治疗的患者中血脂和酶的监测(表 36)

试验中关于接受治疗的患者需要采取哪些检验的依据有限。对潜在毒性检验的证据也有限，如 ALT 和 CK。建议依据的是共识而非循证医学。

对治疗的反应可在治疗开始后 6-8 周进行评估，但是对生活方式的反应需要更长的时间。实践中常规后续随访监测间期为 6-12 个月，但是这一间期是随意的。至少应在可能的情况下随时监测 LDL-C，但如果监测包括 HDL-C 和 TG 在内的全血脂谱，则需更好的处理决策。非 HDL-C 或 apoB 也应进行检测，并作为次要治疗目标。另外一个问题是常规血脂监测在促进患者依从于生活方式改变或药物治疗方案这些对健康有积极作用的影响，如在一些研究中所发现的。尚不确定的是，仅监测过程是达到这一点的关键所在，还是需要教育、定期联系和依从性评估相结合。

当采用降脂治疗时，建议进行安全性血液检验，包括基线期的 ALT 和 CK，以检查出少数有治疗禁忌的患者。在肌病风险较高的患者中应检测 CK，如有合并症的年龄非常大的患者、之前有肌肉症状的患者或正在使用有相互作用药物的患者。一项系统回顾发现服用他汀类药物的患者中药物诱导的肝脏毒性发生率是未知的，在大型 RCT 中出现的病例非常少。<sup>212,214</sup>最近的综述在他汀类药物长期治疗的安全性方面结果乐观。<sup>221,222</sup> 建议在开始降脂治疗后或剂量调整后 8-12 周检测 ALT，但是不建议治疗期间常规控制 ALT，且应根据临床观察在必要时实施。在肝功能检测指标升高大于三倍 ULN 的患者中，应寻找饮酒或非酒精性脂肪肝病变的证据并监测其水平。如果其水平仍较高，则应终止降脂治疗，但是在其水平降至正常后，可在监测下谨慎再次应用。

常规重复 CK 检测对横纹肌溶解无预测价值，因为其水平升高可能有多种原因，包括肌肉损伤或肌肉过度运动。但是，在有肌肉痛或无力的患者中，尤其是老年患者中必须立即检测 CK，如结果 >10 倍 ULN 应终止治疗。对 CK 升高的处理策略列在表 35 以及补充材料中。由于他汀类药物治疗期间糖尿病的发病率增加，在糖尿病发病高危患者中，如老年患者或有 MetS、肥胖或胰岛素抵抗征象的患者，应考虑常规检测 HbA1C。

## 11 促进健康生活方式改变的接受和调脂治疗依从性的策略

描述患者遵从用药方案和维持行为改变的方式的术语在多年间不断演化，增加了依从性、遵从性和一致性等术语。依从性 (<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Compliance>) 指的是“愿意遵从给定的治疗进程”，但是也暗含着以一种屈从的方式服从命令。遵从性 (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e/6.html>) 指的是“人的行为——服用药物、遵从膳食和/或执行生活方式改变——与医务人员约定的建议的一致程度”，在字面上指的是坚持某种原则。最后，一致性 (<http://www.drugs.com/dict/concordance.html>) 指的是“临床医师和患者之间在治疗方案、结局和行为方面协商的、共享的一致意见；与根据依从性和非依从性问题的关系相比更有合作的意义”。

虽然遵从性和一致性这两个词在今天考虑比依从性更容易接受，考虑到该诊疗指南的目的，应使用依从性这个词，因为这是在当前实践和研究中最常使用的。

### 11.1 达到和坚持健康生活方式改变

在这一节中简要介绍了促进采纳健康生活方式习惯的行为学策略；但是，更多详细内容需参见临床实践中预防心血管疾病方面的 ESC 诊疗指南。<sup>6</sup>

不吸烟、健康饮食和积极体育锻炼是预防心血管疾病的基础，因为对 CV 风险有积极的影响，包括血脂谱的改变。健康生活方式习惯也会增强疗效以及减少药物治疗的需求。

正式的预防保健护理项目是帮助患者达到健康生活方式习惯的最有效方式，可能是因为它提供了密集随访和多学科交叉专业知识。<sup>447</sup> 但是，在日常护理中，坚持健康生活方式改变和药物治疗方案对医务人员和患者均是一个挑战。

推荐在将综合的患者和家庭中心护理放在一个医疗保健基地，而不是在不同的地点采用超过一种干预措施来解决每一个风险因素。借鉴在戒烟、营养、体育活动、锻炼和健康心理学方面不同学科的专业知识也是很关键的，无论这些专家是直接为患者接触作为治疗组的一员还是通过向医生和护士提供培训来达成的。<sup>447</sup>

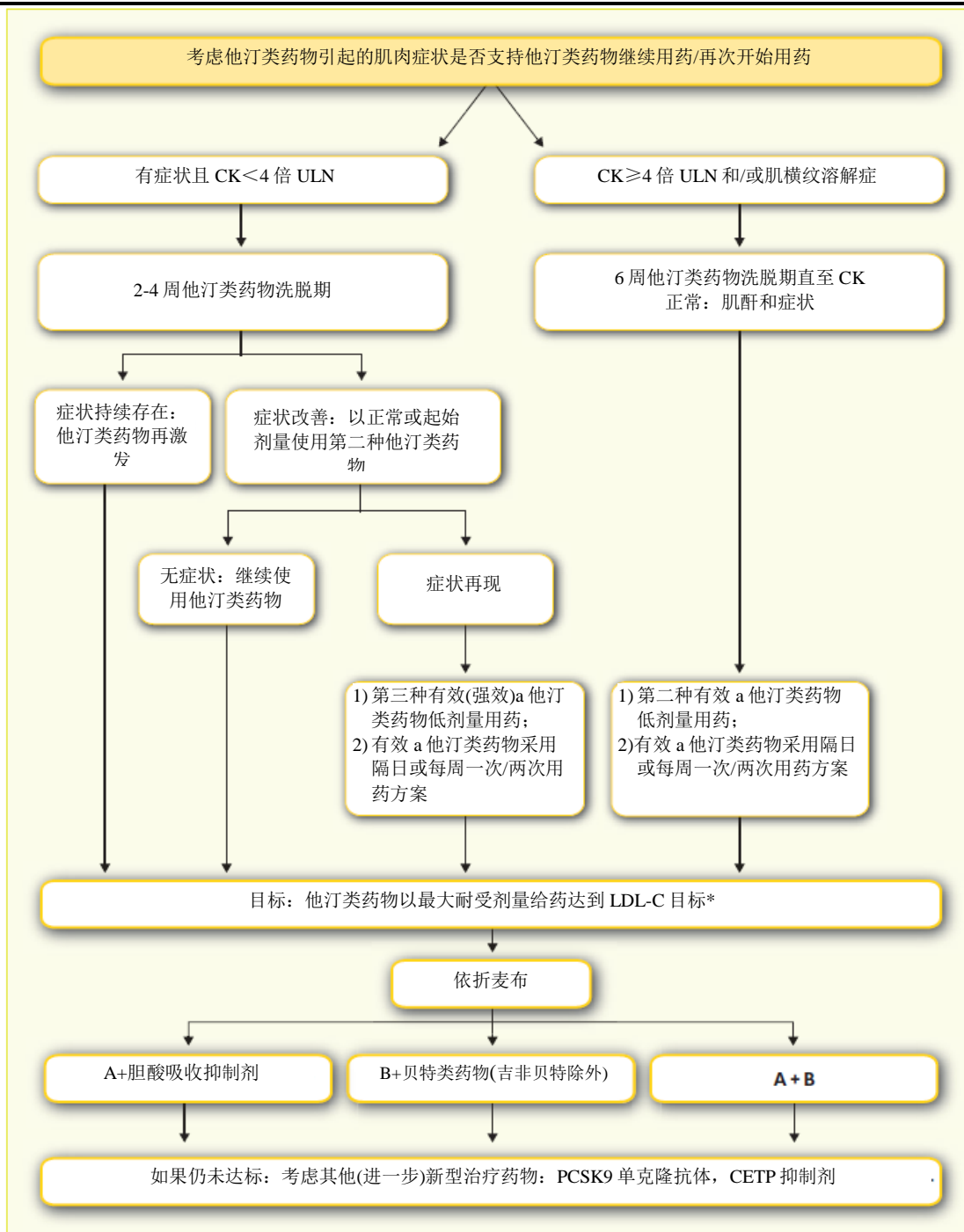
表 36 接受降脂治疗的患者中血脂和酶的监测建议

| 检测血脂  |
|---|
| <p><b>血脂检测频率如何？</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>在开始使用降脂药物治疗之前，至少应检测两次，间隔 1-12 周，除了需要合并药物治疗的情况，如 ACS 和极高危患者。</li> </ul>   |
| <p><b>降脂治疗开始后患者血脂的检测频率如何？</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>开始治疗后 8 (±4) 周。</li> <li>调整治疗后 8 (±4) 周直至达到目标范围之内。</li> </ul>  |
| <p><b>当患者达到目标或最佳血脂水平时血脂检测频率如何？</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>每年一次(除非有依从性问题或其他需要更频繁检测的具体原因)。</li> </ul>   |
| 监测肝酶和肌酶   |
| <p><b>在接受降脂药物治疗的患者中肝酶(ALT)的常规检测频率如何？</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>治疗前。</li> <li>药物治疗开始后或剂量调整后每 8-12 周一次。</li> <li>降脂治疗期间不推荐在此之后常规监控 ALT。</li> </ul>   |
| <p><b>如果服用降脂药物的患者肝酶升高该怎么办？</b></p> <p>如果 ALT &lt;3x ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>继续治疗。</li> <li>4-6 周内复查肝酶。</li> </ul> <p>如果结果升高至≥3 倍 ULN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>停止降脂治疗或减少剂量，并在 4-6 周内复查肝酶。</li> <li>在 ALT 降至正常后可考虑谨慎再次开始治疗。</li> <li>如果 ALT 持续升高需查找其他原因。</li> </ul>   |
| <p><b>在接受降脂药物治疗的患者中 CK 的检测频率如何？</b></p> <p><i>治疗前</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>开始治疗前</li> <li>如果基线期 CK 为 4 倍 ULN，不能开始药物治疗；复查。</li> </ul> <p><i>监测:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>无需常规监测 CK。</li> <li>如果患者出现肌痛需检测 CK。</li> </ul> <p>在下列高危患者中警惕肌病和 CK 升高：高龄患者、合并干预治疗、多种药物、肝脏或肾脏疾病或运动员。</p>   |
| <p><b>如果服用降脂药物的患者 CK 升高该怎么办？</b></p> <p>再次评估他汀类药物治疗的指征。</p> <p>如果≥4 倍 ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>如果 CK &gt;10 倍 ULN：停止治疗，检查肾脏功能，每 2 周一次监测 CK。</li> <li>如果 CK &lt;10 倍 ULN：如果无症状，在监测 CK 的同时继续降脂治疗。</li> <li>如果 CK &lt;10 倍 ULN：如果有症状，停止他汀类药物治疗，在使用小剂量他汀类药物再次治疗之前监测 CK 直至正常。</li> <li>考虑有可能有其他引起 CK 暂时性升高的原因，如过量运动。</li> <li>如果 CK 持续升高才考虑有肌病。</li> <li>考虑联合治疗或其他药物替代。</li> </ul> <p>如果&lt;4 倍 ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>如果无肌肉症状，继续使用他汀类药物(通知患者报告症状；检测 CK)。</li> <li>如果有肌肉症状，定期监测症状和 CK。</li> <li>如果症状持续存在，停用他汀类药物并在 6 周后再次评估症状；再次评估他汀类药物治疗的指征。</li> <li>考虑使用同种或另一种他汀类药物再次治疗。</li> <li>考虑小剂量他汀类药物，隔日或每周一次/两次用药方案或联合治疗。</li> </ul> <p>关于他汀类药物治疗期间 CK 升高和肌肉症状治疗的详细内容参见附图 C 中的公式。</p> |

ACS = 急性冠脉综合征；ALT = 丙氨酸氨基转移酶；CK = 肌酸激酶；ULN = 正常上限。

随着行为改变策略的分层分类方法制定，采纳有效的策略帮助患者改变行为变得更为容易。<sup>448</sup>

这种分类法制订了一个行为策略的标准化标记系统，能够明确描述研究报告中的复杂干预措施并在之后转化为临床实践方案<sup>449</sup>。



CETP = 胆固醇酯转运蛋白；CK = 肌酸激酶；LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇；PCSK9 = 前蛋白转化酶枯草蛋白酶/9 型 kessin；ULN = 正常范围上限。

<sup>a</sup> 有效的他汀类药物，如阿托伐他汀或瑞舒伐他汀。

\* Reiner Z et al.(2011)。

网络图 C 他汀类药物治疗期间肌肉症状治疗的算法。<sup>211</sup>



文本框 11 包括一些在咨询患者行为改变时的实用技巧。

### 文本框 11 提高生活方式改变依从性的技巧

1. 探索动机和找出矛盾心理。权衡变化的正反两方面，评估和建立自我信念和信心，避免集体讨论。
2. 提供支持并与患者及其家庭建立联盟。
3. 让可能影响患者生活方式的伴侣、其他家庭成员或护理者参与其中。
4. 讨论行为改变时采用 OARS 法(启发式提问、断言、印证式倾听、总结)；  
<http://www.smartrecovery.org/resources/UsingMlinSR.pdf>。
5. 根据个体患者的文化、习惯和情况进行适当建议。
6. 采用 SMART 目标设定——商讨具体的、可测量的、可达到的、现实的和适时的变化目标。在共享的记录上随访目标和记录进展。

此外，重要的是注意下列行为改变的障碍：

- 健康选择并不总是那么容易。
- 社会经济状态以及文化和环境因素影响行为改变。
- 您作为医学专家的建议可能与您试图帮助的人的设想发生冲突。
- 帮助人们改变需要医学专家致力于提供支持和随访。
- 人们可能对需要探索的行为变化产生矛盾情绪。

## 11.2 药物治疗的依从性

尽管大量证据证明了他汀类药物在一级和二级预防中的疗效和效果，依从性仍是一个持续存在的障碍，在一些研究中依从率 < 50%。依从性随着治疗时间的延长而降低<sup>450-454</sup>；但是，在作为 CVD 一级预防的患者中比作为 CVD 二级预防的患者中更明显，2 年内停用他汀类药物的比例高达 77%。在临床试验中招募的患者的依从性高于现实生活中治疗的患者。<sup>455,456</sup> 不足为奇的是，这种非依从性会影响医疗卫生费用、患病率、再住院率和死亡率。<sup>457-461</sup> 低依从性不仅限于他汀类药物，正如在一例系统审查和荟萃分析中所显示的，其他降脂药物以及所有用于预防 CVD 的药物也是如此。<sup>462</sup>

不依从的原因很复杂，包括对患者和医学专家对药物耐受性的误解。这些障碍使患者无法得到治疗的最大效果。

在 2014 年英国，全科医师(GP)和其它医师<sup>463</sup>之间在 NICE 近期更新的诊疗指南方面出现了争议。该指南要求对采用 QRISK2 评估工具估计 10 年内发生 CVD 的绝对风险 $\geq 10$  的人群给予阿托伐他汀 20mg 作为 CVD 的一级预防(<http://www.nice.org.uk/guidance/cg181>)。

与 Abramson 等人提出的关于他们对他汀类药物不良作用的分析(之后已校正)的其他争议一起考虑，即不会为尤其是 GP 在内为何不愿意继续执行 NICE 策略而惊讶了。如果在一级预防中他汀类药物用药缺乏地方性共识，GP 则较少开具这些药物，更不用说鼓励患者坚持他汀类药物治疗，即使用药不良反应较少。

一些经验性的健康行为和行为变化理论模型已被证实能够预测患者的依从性，包括计划行为的理论<sup>466</sup>和健康信念模型。<sup>467</sup> 一些探索药物长期治疗依从性的研究发现一些因素，如高敏感性、疾病的严重程度、坚强的意愿和高自我效能可产生良好的依从性，而不良生活方式习惯和较低的感知行为控制会造成较差的依从性。<sup>468,469</sup> 但是，这些理论模型有一定限制，未考虑到重要的社会、经济、卫生系统和治疗相关因素。最近，Michie 等人制定的 COM-B(能力、机会和动机)理论模型广泛观察了影响依从性的因素，提出了评估和解决依从性的框架，将能力(指的是个体完成一种行为的心理和生理能力)、机会(指的是不受个体控制的外部因素)和其动机的相互作用来完成这项任务。

研究已发现了他汀类药物不依从的预测因素<sup>450,472-474</sup> 并且包括在作为一级预防的个体中用药和在有疾病或多个危险因素的患者中用药，低收入、高龄、多药用药、花费、因缺少症状和神经合并症而忘记服药。此外，在加利福尼亚实施的从 RCT 招募的交叉电话调查中研究了不愿收集他汀类药物首次用药的原因。<sup>475</sup> 报告的最常见原因包括对药品的普遍担心、想要先尝试生活方式措施以及害怕不良反应；但是，很大一部分报告有经济方面的困难，不了解为什么需要服用药物和药物是用来干什么的(说明需要改善患者-医务人员的关系以及较差的健康自知力)。健康自知力指的是“个体获取、处理和理解做出正确健康决定所需的基本健康信息和服务的能力”(<http://nmlm.gov/outreach/consumer/hlthlit.html>)。

健康自知力差在用药依从性方面是一个很大的问题。<sup>475</sup> 老年患者和社会经济状态较低以及有慢性病的患者可能尤其容易发生。这些患者可能会迷惑，特别是当治疗方案较复杂且包含多种药物(多药)需要在一天内的多个时间服用时。使患者能够从卫生干预措施中有更大获益的重要步骤包括下列内容<sup>476</sup>：

1. 采用良好的人际交流技巧(良好眼神交流、态度温和)和一种代入性、非评判性的态度。
2. 提供简洁的药物治疗方案说明并备有书面说明，该说明也可由配偶或护理员来查看。

**需要了解 and 开展的事项**

如关于诊断、关键治疗和处方药管理的重要信息

**最好了解和开展的事项**









可能包含但可等到第二次咨询时获得的信息

**需要稍后了解和开展的事项**

如使用传单、小册子或网络资源介绍关于可提供的其他服务

**图 8** 教育患者时优先考虑的信息。

3. 言语直白徐缓，说明时避免使用医学术语。
  4. 限制说明的数目不超过三个关键点——“需要知道的”原则(图 8)。
  5. 采用“教学反馈”来确认患者理解程度；如“我想确定我是不是解释清楚了。我们回顾一下刚才讨论内容。哪三个策略会有助于降低您的胆固醇？”
  6. 使用附加材料，如图片、视频、音频以加深记忆(图 9)。
  7. 鼓励提问和讨论——让患者的家庭或其他重要人员参与进来。
  8. 激发性的访谈技巧可能有助于与内心矛盾或似乎反对开始或继续使用药物治疗的患者进行交流：<sup>37,477</sup>
- (a) 采用 OARS 法来劝告患者(盒状图 11)。
- (b) 采取“引发——提供——引发”的模式来整理您所给出的信息(引发患者想要知道的，提供该信息，引发患者了解如何使用这一新知识来获益)。

| 药片名称                          | 适应症   | <br>早晨/早餐 | <br>中午/午餐 | <br>晚上/晚餐 | <br>夜间/睡前 |
|-------------------------------|---|--|--|---|--|
| 赖诺普利<br>20mg<br>每日 1 片        | 高血压<br>    |         |  |   |  |
| 辛伐他汀<br>40mg<br>睡前 1 片        | 高胆固醇血症<br> |  |  |   |         |
| 二甲双胍<br>500mg<br>每日两次每次 2 片   | 糖尿病<br>    |         |  |         |  |
| 加巴喷丁<br>300mg<br>每 8 小时 1 片   | 神经痛<br>    |         |         |   |         |
| 阿司匹林肠溶片<br>81mg<br>每日一次每次 1 片 | 心脏病<br>    |         |  |   |  |

**图 9** 加深记忆力的图片。

- (C) 承认并反映您患者的抵触。
  - (d) 支持您的患者的自主权，对其健康和治疗做出自己的决定。
  - (e) 找出您的患者对依从治疗的矛盾心理。
  - (f) 共同制定行动计划并分享决策制定。
9. 建立自我效能和信心，借鉴社会学习理论。<sup>478</sup>

重要的是能够识别出健康自知力较低的患者。指标可能包括当疾病已恶化时才寻求帮助、解释问题时口齿不清、找“我忘带眼镜了”这样的理由来掩盖自己是文盲这样的羞愧、被动或有进攻性以及失约。

在一例 Cochrane 审查中回顾了从 2010 年开始改善依从性的干预措施，<sup>479</sup> 寻找能够改善对所有形式降脂治疗依从性的干预措施，包括提醒、简化用药方案和提供信息和教育。最有效的是提醒，如设置闹钟、将服药与其他任务联系在一起以触发记忆以及护士电话提醒。提醒系统能够随着技术的创新而发展，例如使用短信、互联网和手机或平板电脑应用来协助自我监督管理。依从性研究在这一领域较弱，主要是因为其并未与迅速发展的科技齐头并进<sup>480</sup> 但是，这些方法会在将来随着知识基础增强而逐渐完善。

他汀类药物处方应包含共享的决策制定方法<sup>481</sup>，使患者开始治疗之前参与到讨论中来，特别是作为 CVD 的一级预防时。这一讨论应以风险评估为基础并将这一风险与患者进行充分的沟通。以这种方法让患者参与进来有可能增强和促进其依从性。这种讨论不仅仅限于控制血脂的他汀类药物的处方；这是一种包括解决所有涉及 CV 风险的生活方式和和其他生物医学因素的综合性方式。

一旦开始治疗，沟通应关注与传达需达成的目标、评估依从性和不依从的可能原因，如不良反应。关于降脂药物，特别是他汀类药物，媒体上有很多误解和误导性的报告。很多患者向其 GP 报告他汀类药物的不良反应，这可能是由于其预期该药的不良反应可能性较大引起的。但是，近期一项对 RCT 的大型审查<sup>213</sup> 发现，在 83860 例接受盲态安慰剂对照他汀类药物治疗的患者中，由该药引起的不良反应实际较少。这一研究计算了 PSN，指的是并非因为药物作用而引起的症状的比例，以向 GP 提供明确的标准，用于指导患者报告的症状是否通常是由他汀类药物的药理学作用引起的。

近期，在一级和二级预防中使用固定剂量复方(FDC)药物或“复方片剂”已证实改善患者依从性方面存在较好的结果。

使用多药片剂降低心血管事件(UMPIRE)RCT<sup>482</sup>，比较了印度和欧洲 2004 例随机分组患者接受含阿司匹林、他汀类药物和两种降血压药物的 FDC 与常规治疗在一级预防和二级预防中的效果。在 15 个月时，干预组和常规治疗组之间在自我报告依从性和收缩期血压和 LDL-C 变化等方面有统计学显著差异。固定剂量复方药品用于心血管疾病二级预防(FOCUS)研究<sup>483</sup> 在交叉研究 1 期中，确定了南美和欧洲五个国家 2118 例患者 MI 后引起不依从的因素。在研究 2 期，695 例 1 期患者随机分组接受含不同剂量的阿司匹林、他汀类药物和雷米普利的复方片剂或单独服用这三种药物。通过自我报告 Morisky-Green 调查问卷以及片剂计数来评估依从性，发现在 9 个月时干预组的依从性与常规治疗组相比有统计学显著优越性。在研究 1 期，与不依从治疗有关的因素包括年龄较小、抑郁、治疗方案复杂、医保覆盖低和社会支持少。

考虑到在一项改善消费者用药安全性和有效性干预措施的 Cochrane 综述中报告的简化用药能够提高治疗依从性，<sup>484</sup> 说明在一片药片里面包含多种药物能够增强治疗依从性。这一综述还发现使用自我管理或自我监测程序，以及着眼于剔除不必要药物的常规处方药房审查是有帮助的。

在这一改善用药依从性干预措施的 Cochrane 审查中包含的很多研究<sup>480</sup> 借用了同行医务人员的支持，如护士和药师以进行综合干预，可能包括电话随访、中期预约访视和监测重复处方。审查的干预措施可能由于成本和人员方面的原因而无法在日常临床治疗中应用。借用患者社会关系中非医务人员的支持，如配偶、其他家庭成员、护理员或其他关键人员，以及社区团体，可能提供一种效费比高的提高依从性的方法。

盒装图 12 列出了一些对患者使用多种药物时提高其依从性的技巧。

**盒装图 12 改善多种药物治疗依从性的技巧**

|   |
|---|
| 1.以“商讨”而不是“命令”的口气与您的患者交代用药方案，并适应患者的个体生活方式和需求。 |
| 2.以明确的书面说明对口头说明进行备份。                          |
| 3.简化用药方案，在可能的情况下考虑固定剂量的复方片剂。                  |
| 4.定期对药物进行审查以最大程度减少多药给药(或要求药师协助)。              |
| 5.鼓励自我监测并采用提示和提醒技术。                           |
| 6.提供常见副作用的信息并探讨处理策略。                          |
| 7.患者的伴侣、其他家庭成员或护理员参与患者的治疗之中。                  |

## 12 诊疗指南的作为与不作为信息

| 建议  | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> |
|---|-----------------|-----------------|
| <b>关于风险评估的建议</b>  |                 |                 |
| 对于无 CVD、糖尿病、CKD 或家族性高胆固醇血症的无症状年龄>40 岁的成人，建议使用风险评估系统(如 SCORE)进行总体风险评估。   | I               | C               |
| 根据 CVD、糖尿病、中至重度肾脏疾病病史，极高水平的个体风险因素，家族性高胆固醇血症或较高的 SCORE 风险，能够检测出高危和极高危患者，并强烈建议将所有危险因素列为较高的优先级。  | I               | C               |
| <b>心血管疾病风险评估中血脂分析的建议</b>  |                 |                 |
| TC 通过 SCORE 系统被用于估计总体 CV 风险。  | I               | C               |
| 建议将 LDL-C 作为主要血脂分析指标以用于筛查、风险评估、诊断和治疗。HDL-C 是一个有力的独立风险因素，建议在心脏评分公式中使用。   | I               | C               |
| 非 HDL-C 是一个有力的独立风险因素，应将其视为一个风险标志物，尤其在 TG 较高的受试者中。   | I               | C               |
| <b>治疗前确定血脂异常特征的血脂分析的建议</b>  |                 |                 |
| LDL-C 应作为主要血脂分析指标。  | I               | C               |
| 建议在治疗前分析 HDL-C。   | I               | C               |
| TG 能够完善风险方面的信息，可用于提供诊断和治疗选择。  | I               | C               |
| 建议计算非 HDL-C，尤其在 TG 较高的受试者中。   | I               | C               |
| <b>在心血管疾病预防中作为治疗目标的血脂分析的建议</b>  |                 |                 |
| 建议将 LDL-C 作为治疗的主要目标。  | I               | A               |
| 不建议将 HDL-C 作为治疗目标。  | III             | A               |
| 不建议将 apoB/apoA1 比和非 HDL-C/HDL-C 比作为治疗目标。  | III             | B               |
| <b>低密度脂蛋白胆固醇治疗目标的建议</b>   |                 |                 |
| 在心血管风险极高的患者中 <sup>c</sup> ，建议 LDL-C 目标值< 1.8 mmol/L(70 mg/dL)或者如果基线 LDL-C <sup>d</sup> 在 1.8~3.5 mmol/L(70~135 mg/dL)之间时至少降低 50%。                                 | I               | B               |
| 在心血管风险高的患者中 <sup>c</sup> ，建议 LDL-C 目标值< 2.6 mmol/L(100 mg/dL)或者如果基线 LDL-C <sup>d</sup> 在 2.6~5.2 mmol/L(100~200 mg/dL)之间时至少降低 50%。                                | I               | B               |
| <b>高胆固醇血症药物治疗的建议</b>  |                 |                 |
| 开具最高建议量或最高耐受量的他汀类药物以达到治疗目标。   | I               | A               |
| <b>家族性杂合子高胆固醇血症患者的检测和治疗建议</b>   |                 |                 |
| 以下情况应怀疑 FH：男性 55 岁、女性 60 岁前患 CHD 的患者，亲属早发致死性或非致死性 CVD 的受试者，亲属患有肌腱黄瘤的受试者，LDL-C 明显升高[成人>5 mmol/L (190 mg/dL)，儿童>4 mmol/L (150 mg/dL)]的受试者。                          | I               | C               |
| 当诊断出 FH 首发病例时建议对其家族史进行筛查。   | I               | C               |
| 建议对 FH 患者使用大剂量他汀类药物治疗，通常联合依折麦布。   | I               | C               |
| 在儿童中，建议从 5 岁开始检测，如怀疑有家族性 FH 则应更早。   | I               | C               |
| <b>老年患者中血脂异常治疗的建议</b>   |                 |                 |
| 确诊有 CVD 的老年患者所接受的他汀类治疗与年轻患者相同。  | I               | A               |
| <b>糖尿病患者中血脂异常的治疗建议</b>  |                 |                 |
| 对于患有 1 型糖尿病并存在微蛋白血症和/或肾脏疾病的患者，无论其基线 LDL-C 浓度如何，均推荐他汀类作为降低 LDL-C(至少 50%)的首选药物。   | I               | C               |
| 对于患 2 型糖尿病、CVD 或 CKD 的患者，以及无 CVD 但伴有 1 项或以上 CVD 风险因素或靶器官损伤标志物的患者，LDL-C 建议目标值为<1.8 mmol/L (< 70 mg/dL)，非 HDL-C 的次要目标值为<2.6 mmol/L (< 100 mg/dL)以及 apoB 为<80 mg/dL。 | I               | B               |
| 在患 2 型糖尿病以及无其它风险因素和/或靶器官损伤证据的患者中，LDL-C 的主要目标值为<2.6 mmol/L (<100 mg/dL)。次要目标为非 HDL-C <3.4 mmol/L (<130 mg/dL)和 apoB <100 mg/dL。                                    | I               | B               |
| <b>急性冠脉综合征患者和接受经皮冠脉介入治疗患者中降脂治疗的建议</b>   |                 |                 |
| 建议所有无禁忌症或不耐受病史的 ACS 患者，无论初始 LDL-C 水平如何，在入院后早期开始或继续使用大剂量他汀类药物。   | I               | A               |

(续)



## 作为和不作为血脂指南(续)

| 建议  | 类别 <sup>a</sup> | 水平 <sup>b</sup> |
|---|-----------------|-----------------|
| <b>心衰或瓣膜病患者中血脂异常的治疗建议</b>                             |                 |                 |
| 如无其他用药指征，不推荐在心衰患者中使用他汀类药物降低胆固醇治疗(但是用药也没有危害)。          | III             | A               |
| 如无其他用药指征，在主动脉瓣狭窄但无 CAD 的患者中不推荐降低胆固醇治疗。                | III             | A               |
| <b>自身免疫疾病患者中血脂异常的治疗建议</b>                             |                 |                 |
| 不建议常规使用降脂药物。  | III             | C               |
| <b>中至重度慢性肾脏疾病患者中血脂管理的建议</b>                           |                 |                 |
| 3-5 期 CKD 患者应考虑存在较高或极高的 CV 风险。                        | I               | A               |
| 他汀类药物或其他汀/依折麦布复方药物适用于非透析依赖性 CKD 患者。                   | I               | A               |
| 在患有透析依赖性 CKD 且无动脉粥样硬化性 CVD 的患者中，不应开始使用他汀类药物。          | III             | A               |
| <b>外周动脉疾病(包括颈动脉疾病)患者中降脂药物的用药建议</b>                    |                 |                 |
| PAD 是一种极高危疾病，推荐在这些患者中使用降脂治疗(主要是他汀类药物)。                | I               | A               |
| <b>中风的一级和二级预防中降脂药物的用药建议</b>                           |                 |                 |
| 在较高或极高 CV 风险的患者中建议使用他汀类药物治疗已达到确定的治疗目标作为中风的一级预防。       | I               | A               |
| 建议在有 CVD 其他表现的患者中采用降脂治疗作为中风的一级预防。                     | I               | A               |
| 建议在既往有非心源性血栓引起的缺血性中风或 TIA 病史的患者中采用强化他汀类药物治疗作为中风的二级预防。 | I               | A               |

<sup>a</sup> 推荐类别。<sup>b</sup> 证据水平。

## 13 附录

**ESC 实践指南委员会(CPG):** Jose Luis Zamorano (主席) (西班牙), Victor Aboyans (法国), Stephan Achenbach (德国), Stefan Agewall (挪威), Lina Badimon (西班牙), Gonzalo Barón-Esquivias (西班牙), Helmut Baumgartner (德国), Jeroen J. Bax (荷兰), Héctor Bueno (西班牙), Scipione Carerj (意大利), Veronica Dean (法国), Çetin Erol (土耳其), Donna Fitzsimons (英国), Oliver Gaemperli (瑞士), Paulus Kirchhof (英国/德国), Philippe Kolh (比利时), Patrizio Lancellotti (比利时), Gregory Y. H. Lip (英国), Petros Nihoyannopoulos (英国), Massimo F. Piepoli (意大利), Piotr Ponikowski (波兰), Marco Roffi (瑞士), Adam Torbicki (波兰), António Vaz Carneiro (葡萄牙), Stephan Windecker (瑞士)。

**ESC 国家心脏病学会**积极参与了 2016 ESC/EAS 血脂异常诊疗指南的审查:

**亚美尼亚:** 亚美尼亚心脏病学会, Parounak H. Zelveian; **奥地利:** 奥地利心脏病学会, Peter Siostrzonek; **阿塞拜疆:** 阿塞拜疆心脏病学会, Firdovsi Ibrahimov; **白俄罗斯:** 白俄罗斯心脏病学会, Volha Sujayeva; **比利时:** 比利时心脏病学会, Marc J. Claeys; **波斯尼亚和黑塞哥维那:** 波斯尼亚和黑塞哥维那心脏病学会, Belma Pojskić;

**保加利亚:** 保加利亚心脏病学会, Arman Postadzhiyan; **克罗地亚:** 克罗地亚心脏病学会, Davor Miličić; **塞浦路斯:** 塞浦路斯心脏病学会, George C. Georgiou; **捷克共和国:** 捷克心脏病学会, Hana Rosolova; **丹麦:** 丹麦心脏病学会, Christian Klausen; **爱沙尼亚:** 爱沙尼亚心脏病学会, Margus Viigimaa; **芬兰:** 芬兰心脏病学会, Kari Kervinen; **前南斯拉夫马其顿共和国:** 马其顿 FYR 心脏病学会, Sasko Kedev; **法国:** 法国心脏病学会, Jean Ferrières; **格鲁吉亚:** 格鲁吉亚心脏病学会, Shalva Petriashvili; **德国:** 德国心脏病学会, Ulrich Kintscher; **希腊:** 希腊心脏病学会, Loukianos Rallidis; **匈牙利:** 匈牙利心脏病学会, Róbert Gábor Kiss; **冰岛:** 冰岛心脏病学会, Thorarinn Guðnason; **爱尔兰:** 爱尔兰心脏病学会, Vincent Maher; **以色列:** 以色列心脏病学会, Yaakov Henkin; **意大利:** 意大利心脏病联合会, Gian Francesco Mureddu; **哈萨克斯坦:** 哈萨克斯坦心脏病医师协会, Aisulu Mussagaliyeva; **科索沃:** 科索沃心脏病学会, Pranvera Ibrahim; **吉尔吉斯斯坦:** 吉尔吉斯斯坦心脏病学会, Erkin Mirrakhimov; **拉托维亚:** 拉托维亚心脏病学会, Gustavs Latkovskis; **利比亚:** 利比亚心脏病学会, Hisham Ben Lamin; **立陶宛:** 立陶宛心脏病学会, Rimvydas Slapikas; **卢森堡:** 卢森堡心脏病学会, Laurent Visser; **马耳他:** 马耳他心脏病学会, Philip Dingli; **摩尔多瓦:** 摩尔多瓦心脏病学会, Victoria Ivanov;

**荷兰:** 荷兰心脏病学会, Janneke Wittekoek; **挪威:** 挪威心脏病学会, Anders Hovland; **波兰:** 波兰心脏病学会, Andrzej Rynkiewicz; **葡萄牙:** 葡萄牙心脏病学会, Quiteria Rato; **俄罗斯联邦:** 俄罗斯心脏病学会, Marat Ezhov; **圣马力诺:** 圣马力诺心脏病学会, Marco Zavatta; **塞尔维亚:** 塞尔维亚心脏病学会, Milan A. Nedeljkovic; **斯洛伐克:** 斯洛伐克心脏病学会, Daniel Pella; **斯洛文尼亚:** 斯洛文尼亚心脏病学会, Zlatko Fras; **西班牙:** 西班牙心脏病学会, Domingo Marzal; **瑞典:** 瑞典心脏病学会, Lennart Nilsson; **瑞士:** 瑞士心脏病学会, Francois Mach; **突尼斯:** 突尼斯心脏病和心血管外科学会, Faouzi Addad; **土耳其:** 土耳其心脏病学会, Meral Kayıkcıoğlu; **乌克兰:** 乌克兰心脏病学协会, Olena Mitchenko; **英国:** 大不列颠心血管学会, David Wald.

## 14 参考文献

- Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;**36**:2696–705.
- Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njølstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;**16**:541–549.
- Liu K, Daviglus ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012;**125**: 996–1004.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization, 2011.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syva 'nne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;**33**:1635–1701.
- Mistry H, Morris S, Dyer M, Kotseva K, Wood D, Buxton M. Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach. *BMJ Open* 2012 Oct 11;**2**. pii: e001029.
- Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. *European Cardiovascular Disease Statistics*, 2012. Brussels: European Heart Network, 2012.
- Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;**123**:933–944.
- McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J* 2014;**35**:290–298.
- Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;**11**:1–160, iii–iv.
- Plans-Rubio P. The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;**10**: 369–382.
- Bjorck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J* 2009;**30**:1046–1056.
- Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT, Andersen K, Sigurdsson G, Thorsson B, Steingrimsdottir L, Critchley J, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25–74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One* 2010;**5**:e13957.
- Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;**6**:634–642.
- Unal B, Sozmen K, Arik H, Gerçeklioglu G, Altun DU, Simsek H, Doganay S, Demiral Y, Aslan O, Bennett K, O'Flaherty M, Capewell S, Critchley J. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health* 2013;**13**:1135.
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;**372**:1333–1341.
- Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One* 2012;**7**:e41842.
- Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health* 2014;**17**:517–524.
- Mason H, Shoaibi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabr S, Unal B, Sozmen K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Hussein A. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One* 2014;**9**: e84445.
- O'Keefe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open* 2013;**3**. pii: e002837.
- Moreira PV, Baraldi LG, Moubarek JC, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, O'Flaherty M. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One* 2015;**10**:e0118353.
- Neyt M, De Laet C, Van Brabant H, Franco O, Ramaekers D. Cost-effectiveness of statins in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and economic analysis for Belgium. *Acta Cardiol* 2009;**64**:1–10.
- Peura P, Martikainen J, Soini E, Hallinen T, Niskanen L. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin* 2008;**24**:1823–1832.
- Ito MK, Nanchen D, Rodondi N, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Statins for cardiovascular prevention according to different strategies: a cost analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;**11**:33–44.
- Stevanovic J, O'Prinsen AC, Verheggen BG, Schuiling-Veninga N, Postma MJ, Pechlivanoglou P. Economic evaluation of primary prevention of cardiovascular diseases in mild hypertension: a scenario analysis for the Netherlands. *Clin Ther* 2014;**36**:368–384.e5.
- Wisloff T, Selmer RM, Halvorsen S, Fretheim A, Norheim OF, Kristiansen IS. Choice of generic antihypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease—a cost-effectiveness analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;**12**:26.
- Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Masso 'Gonza lez EL, Jime 'nez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodri 'guez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;**32**:2143–2152.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, Keil U. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;**17**:530–540.
- Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB. The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health* 2009;**12**:489–497.
- Corrao G, Scotti L, Zambon A, Baio G, Nicotra F, Conti V, Capri S, Tragni E, Merlino L, Catapano AL, Mancía G. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis* 2011;**217**:479–485.
- Dragomir A, Cote R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Berard A, Perreault S. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care* 2010;**48**:418–425.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;**326**:1419.
- Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006;**368**:679–686.
- van Gils PF, Over EA, Hamberg-van Reenen HH, de Wit GA, van den Berg M, Schuit AJ, Engelfriet PM. The polypill in the primary prevention of cardiovascular disease: cost-effectiveness in the Dutch population. *BMJ Open* 2011;**1**:e000363.

36. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health* 2010;**100**:590–595.
37. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011; **86**:304–314.
38. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Public Health Guidance 25. June 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25>.
39. Capewell S, Ford ES, Croft JB, Critchley JA, Greenlund KJ, Labarthe DR. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Org* 2010;**88**:120–130.
40. Mozaffarian D, Capewell S. United Nations' dietary policies to prevent cardiovascular disease. *BMJ* 2011;**343**:d5747.
41. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;**117**:743–753.
42. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;**24**:987–1003.
43. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;**93**:172–176.
44. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;**336**:1475–1482.
45. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;**105**:310–315.
46. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;**118**:2243–2251.
47. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;**297**:611–619.
48. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, Segà R, Pilotto L, Palmieri L, Giampaoli S. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005;**34**:413–421.
49. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW, Jordan HS, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;**129**(25 Suppl 2):S49–S73.
50. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen L, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanska V, Leo ñ-Mun'oz L, Magliano D, Msyamboza KP, Oh K, Rodri' guez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:339–355.
51. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**:1209–1227.
52. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;**122**:300–310.
53. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;**113**:791–798.
54. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, DeBacker G, De Bacquer D, Tell GS, Njølstad I, Graham IM. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**: 1093–1103.
55. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;**206**:611–616.
56. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;**16**:304–314.
57. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015;**36**:2446–2453.
58. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliedgenhart R, Verwoert GC, Krestin GP, Oudkerk M, de Maat MP, Leebeek FW, Mattace-Raso FU, Lindemans J, Hofman A, Steyerberg EW, van der Lugt A, van den Meiracker AH, Witteman JC. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;**156**:438–444.
59. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;**308**:788–795.
60. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, Lekakis J, Mikhailidis DP, Naka KK, Protogerou AD, Rizzoni D, Schmidt-Trucksas A, Van Bortel L, Weber T, Yamashina A, Zimlichman R, Boutouyrie P, Cockcroft J, O'Rourke M, Park JB, Schillaci G, Sillesen H, Townsend RR. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;**241**:507–532.
61. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:485–494.
62. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;**338**:b2376.
63. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Luca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387–2397.
64. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalu N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;**376**:1670–1681.
65. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;**385**:1397–1405.
66. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. 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. *Lancet* 2012;**380**:581–590.
67. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, Bore ñ J, Bruckert E, Catapano AL, Descamps OS, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskiran MR, Tybærjerg-Hansen A, Watts GF, Wiklund O. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; **2**:655–666.
68. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**: 1769–1781.
69. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;**294**:2437–2445.
70. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;**373**:2103–2116.



71. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Selkoe FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 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. *Circulation* 2014;**129**(25 Suppl 2):S1–S45.
72. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, von Eckardstein A, De Bacquer D, Borein J, Wiklund O, Laitinen P, Oosterhuis WP, Cobbaert C. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014;**233**:83–90.
73. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;**9**:258–270.
74. Mihás C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;**9**:271–280.
75. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;**384**:626–635.
76. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013;**34**:1826–1833.
77. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 2011;**57**:482–489.
78. Marti-Soler H, Gubelmann C, Aeschbacher S, Alves L, Bobak M, Bongard V, Clays E, de Gaetano G, Di Castelnuovo A, Elosua R, Ferrieres J, Guessous I, Igländ J, Jørgensen T, Nikitin Y, O'Doherty MG, Palmieri L, Ramos R, Simons J, Sulo G, Vanuzzo D, Vila J, Barros H, Borglykke A, Conen D, De Bacquer D, Donfrancesco C, Gaspoz JM, Giampaoli S, Giles GG, Iacoviello L, Kee F, Kubinova R, Maljutina S, Marrugat J, Prescott E, Ruidavets JB, Scragg R, Simons LA, Tamosiunas A, Tell GS, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart* 2014;**100**:1517–1523.
79. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;**349**:g4356.
80. JBS3. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;**100**(Suppl 2):ii1–ii67.
81. Knopfholz J, Disserol CC, Pierin AJ, Schirr FL, Streisky L, Takito LL, Massucheto Ledesma P, Faria-Neto JR, Olandoski M, da Cunha CL, Bandeira AM. Validation of the Friedewald formula in patients with metabolic syndrome. *Cholesterol* 2014;**2014**:261878.
82. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
83. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstroin J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB Sr, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Go mez-de-la-Ca inara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;**307**:2499–2506.
84. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwinderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Kastelein JJ. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;**307**:1302–1309.
85. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012;**110**:1468–1476.
86. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:427–436.
87. Triglyceride Coronary Disease Genetics, Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceridemediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;**375**:1634–1639.
88. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lytykka inen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Muñer-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Doring A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolfsson GI, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravitto ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtima ki T, Lin SY, Lindstro in J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruokonen A, Samani N, Schanagl H, Seeley J, Silander K, Stancá kova A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrières J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Ja rvelin MR, Jula A, Ka ho inen M, Kaprio J, Kesa niemi A, Kivimaki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, Ma iz W, McCarthy ML, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njøstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Sieghart A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolfenbutter BH, Altschuler D, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR, Daly MJ, Neale BM, Kathiresan S. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;**45**:1345–1352.
89. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S; UCLEB consortium, Doevandans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almqvora B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimaki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;**36**:539–550.
90. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;**302**:1993–2000.



91. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Grande P, Frikke-Schmidt R. Genetically elevated apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E500–510.
92. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Ho im H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeir J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissono D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altschuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572–580.
93. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, French BC, Phillips JA, Mucksavage ML, Wilensky RL, Mohler ER, Rothblat GH, Rader DJ. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:127–135.
94. Li XM, Tang WH, Mosior MK, Huang Y, Wu Y, Matter W, Gao V, Schmitt D, Didonato JA, Fisher EA, Smith JD, Hazen SL. Paradoxical association of enhanced cholesterol efflux with increased incident cardiovascular risks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1696–1705.
95. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, Neeland JJ, Yuhanna IS, Rader DR, de Lemos JA, Shaul PW. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371:2383–2393.
96. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–458.
97. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3: 213–219.
98. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309–316.
99. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
100. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55:473–480.
101. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, Pencina MJ, Schoonmaker C, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007;298:776–785.
102. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53: 1846–1855.
103. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:337–345.
104. Onat A, Hergenc G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis* 2003;168:81–89.
105. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, Pfeffer MA, Braunwald E. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 2000;102: 1886–1892.
106. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crosslin DR, Stitzel NO, Lange LA, Lu Y, Tang ZZ, Zhang H, Hindy G, Masca N, Stirrups K, Kanoni S, Do R, Jun G, Hu Y, Kang HM, Xue C, Goel A, Farrall M, Duga S, Merlini PA, Asselta R, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Yin W, Reilly D, Speliotes E, Fox CS, Hveem K, Holmen OL, Nikpay M, Farlow DN, Assimes TL, Franceschini N, Robinson J, North KE, Martin LW, DePristo M, Gupta N, Escher SA, Jansson JH, Van Zuydam N, Palmer CN, Wareham N, Koch W, Meitinger T, Peters A, Lieb W, Erbel R, König IR, Kruppa J, Degenhardt F, Gottesman O, Bottinger EP, O'Donnell CJ, Psaty BM, Ballantyne CM, Abecasis G, Ordovas JM, Melander O, Watkins H, Orho-Melander M, Ardissono D, Loos RJ, McPherson R, Willer CJ, Erdmann J, Hall AS, Samani NJ, Deloukas P, Schunkert H, Wilson JG, Kooperberg C, Rich SS, Tracy RP, Lin DY, Altschuler D, Gabriel S, Nickerson DA, Jarvik GP, Cupples LA, Reiner AP, Boerwinkle E, Kathiresan S. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med* 2014;371:22–31.
107. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014;371:32–41.
108. Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3rd, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, Singleton W, Viney N, Geary R, Su J, Baker BF, Burke J, Crooke ST, Crooke RM. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013;112:1479–1490.
109. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Bore n J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgo zozlu L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
110. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 470–477.
111. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;273:6–30.
112. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;49:1785–1796.
113. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, Xu Q, Mayr A, Willeit J, Tsimikas S. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:851–860.
114. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 1146–1156.
115. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–1499.
116. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;727:1500–1509.
117. Seed M, O'Connor B, Perombelon N, O'Donnell M, Reaveley D, Knight BL. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. *Atherosclerosis* 1993;101:61–68.
118. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:412–417.
119. Mora S, Szkló M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, O'Leary DH, Saad MF, Tsai MY, Sharrett AR. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007;192:211–217.
120. Whitfield JB. Genetic insights into cardiometabolic risk factors. *Clin Biochem Rev* 2014;35:15–36.
121. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defeseche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Bore n J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–3490a.
122. Futema M, Shah S, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Sharifi M, Goldberg O, Drogari E, Mollaki V, Wiegman A, Defeseche J, D'Agostino MN, D'Angelo A, Rubba P, Fortunato G, Walus zMiarka M, Hegele RA, Aderayo Bamimore M, Durst R, Leitersdorf E, Mulder MT, Roeters van Lennep JE, Sijbrands EJ, Whittaker JC, Talmud PJ, Humphries SE. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem* 2015;61: 231–238.

123. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Cholesterol, not just cardiovascular risk, is important in deciding who should receive statin treatment. *Eur Heart J* 2015;**36**: 2975–2983.
124. Holme I, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Larsen ML, Lindahl C, Pedersen TR. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL). *Ann Med* 2008;**40**:456–464.
125. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;**32**:1769–1818.
126. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1666–1675.
127. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;**317**:703–713.
128. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;**352**: 1425–1435.
129. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;**282**:2340–2346.
130. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;**259**:481–492.
131. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:316–322.
132. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957–2013: what have we learned? *Am J Med* 2014;**127**:364–369.
133. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nomas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ, Kendall KA, Morgan LC, Trisolini MG, Velasco G, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;**129**(25 Suppl 2):S76–S99.
134. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;**169**:659–669.
135. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;**160**:398–406.
136. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;**7**:e1000252.
137. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aro S, Goñez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;**368**:1279–1290.
138. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;**99**:779–785.
139. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;**63**(Suppl 2): S5–S21.
140. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;**69**:30–42.
141. Hollaender PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr* 2015;**102**:556–572.
142. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegaard L, Jessup W, Jones PJ, Lütjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Boreň J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgozoglu L, Chapman MJ. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014;**232**:346–360.
143. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;**85**:9–28.
144. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;**101**: 1689–1693.
145. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware. *Arch Intern Med* 2010;**170**:1722–1727.
146. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wand L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One* 2014;**9**:e98611.
147. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;**56**:320–328.
148. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;**166**:285–293.
149. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984;**40**: 351–359.
150. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;**4**:CD003817.
151. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:772–780.
152. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;**319**:1523–1528.
153. Droste DW, Iliescu C, Vaillant M, Gantenbein M, De Bremaeker N, Lieunard C, Velez T, Meyer M, Guth T, Kuemmerle A, Gilson G, Chioti A. A daily glass of red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial. *Nutr J* 2013;**12**:147.
154. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;**69**:632–646.
155. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS Jr, Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev* 2012;**13**:1048–1066.
156. Rivellese AA, Maffettone A, Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Berglund L, Louheranta A, Meyer BJ, Riccardi G. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2003;**167**:149–158.
157. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;**65**(5 Suppl):1645S–1654S.
158. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beynen C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;**119**: 1322–1334.
159. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014;**30**:503–510.
160. Gayet-Boyer C, Tenenhaus-Aziza F, Prunet C, Marmonier C, Malpuech-Brugere C, Lamarche B, Chardigny JM. Is there a linear relationship between the dose of ruminant trans-fatty acids and cardiovascular risk markers in healthy subjects: results from a systematic review and meta-regression of randomised clinical trials. *Br J Nutr* 2014;**112**:1914–1922.
161. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: another look at a meta-analysis using prediction intervals. *Prev Med* 2009;**49**:473–475.

162. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1299–1313.
163. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003;**37**:283–290.
164. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Cricelli C, Gattone M, Marrocco W, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zamboni A. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;**18**:S1–S16.
165. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;**77**:1146–1155.
166. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews KG, Engell RE, Powles J, Ezzati M, Mozaffarian D. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 countryspecific nutrition surveys. *BMJ* 2014;**348**:g2272.
167. Griffin JD, Lichtenstein AH. Dietary cholesterol and plasma lipoprotein profiles: randomized-controlled trials. *Curr Nutr Rep* 2013;**2**:274–282.
168. Ordoas JM. Genetic influences on blood lipids and cardiovascular disease risk: tools for primary prevention. *Am J Clin Nutr* 2009;**89**:1509S–1517S.
169. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, Johnson JL, Houmard JA, Samsa GP, Kraus WE, Bales CW. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns—does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J* 2012;**164**:117–124.
170. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Naase L, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffettone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study. *Diabetologia* 2001;**44**:312–319.
171. Rivellese AA, Giacco R, Annuzzi G, De Natale C, Patti L, Di Marino L, Minerva V, Costabile G, Santangelo C, Masella R, Riccardi G. Effects of monounsaturated vs. saturated fat on postprandial lipemia and adipose tissue lipases in type 2 diabetes. *Clin Nutr* 2008;**27**:133–141.
172. Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol* 2012;**6**:5–18.
173. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;**73**:560–566.
174. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellese AA. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;**32**:2168–2173.
175. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, Chen GX, Keim NL, Havel PJ. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015;**101**:1144–1154.
176. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;**347**:1483–1492.
177. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;**342**:d636.
178. Goff LM, Cowland DE, Hooper L, Frost GS. Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;**23**:1–10.
179. Bazzano LA, Thompson AM, Tees MT, Nguyen CH, Winham DM. Non-soy legume consumption lowers cholesterol levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;**21**:94–103.
180. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;**120**:1640–1645.
181. Puzifferri N, Roshek TB 3rd, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2014;**312**:934–942.
182. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009;**119**:902–907.
183. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;**158**:515–525.
184. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis* 2009;**203**:8–17.
185. Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol* 2006;**44**: 1213–1222.
186. AbuMweis SS, Jew S, Ames NP. β-glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2010;**64**: 1472–1480.
187. Wolever TM, Tosh SM, Gibbs AL, Brand-Miller J, Duncan AM, Hart V, Lamarche B, Thomson BA, Duss R, Wood PJ. Physicochemical properties of oat beta-glucan influence its ability to reduce serum LDL cholesterol in humans: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010;**92**:723–732.
188. Ma's R, Castan'o G, Illnait J, Ferna'ndez L, Ferna'ndez J, Alema'n C, Pontigas V, Lescay M. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999;**65**:439–447.
189. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig* 2005;**25**:701–707.
190. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 2015;**161**:69–81.
191. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;**35**:139–151.
192. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;**5**:257–264.
193. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;**24**: 1057–1066.
194. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995;**91**:2274–2282.
195. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998;**97**:946–952.
196. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Soujina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;**366**:1267–1278.
197. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006;**95**:393–404.
198. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;**104**:109–124.
199. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;**170**: 1024–1031.
200. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**1**:CD004816.
201. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;**109**(23 Suppl 1):III-39–III-43.
202. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives. *Circulation J* 2010;**74**:818–826.
203. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;**10**(Suppl 1):10–17.
204. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**7**:CD007514.
205. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**12**:CD008623.



206. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhalra N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, Baigent C. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;**7**:e29849.
207. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;**367**:1792–1802.
208. Li L, Sun T, Zhang P, Tian J, Yang K. Statins for primary prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**12**:CD008203.
209. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**10**:CD008565.
210. Gauthier JM, Massicotte A. Statins and their effect on cognition: let's clear up the confusion. *Can Pharm J (Ott)* 2015;**148**:150–155.
211. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Ma'iz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;**36**:1012–1022.
212. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;**97**(8A): 52C–60C.
213. Finegold JA, Francis DP. What proportion of symptomatic side-effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? A response to letters. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:1328–1330.
214. Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;**6**:390–399.
215. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Be'gaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;**19**:403–414.
216. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006;**97**(8A):32C–43C.
217. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, Chipkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013;**127**:96–103.
218. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Gipe D. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;**8**:554–561.
219. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2541–2548.
220. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;**47**: 398–404.
221. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;**10**:264–271.
222. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;**126**:1287–1292.
223. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;**329**:62–65.
224. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, Maggioni M, Kakela P, Wiklund O, Mozzi E, Grimaudo S, Kaminska D, Rametta R, Craxi A, Fargion S, Nobili V, Romeo S, Pihlajamaki J, Valenti L. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015;**63**:705–712.
225. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;**375**:735–742.
226. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;**305**:2556–2564.
227. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, Breazna A, Pedersen TR. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:148–152.
228. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**1**:CD005019.
229. Vidt DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep* 2005;**7**:351–357.
230. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F, Orton TC, Scott RC, Smith GJ, Brunskill NJ. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;**15**:2258–2265.
231. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and postapproval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004;**3**:547–557.
232. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med* 2011;**365**:285–287.
233. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep* 2013;**15**:397.
234. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol* 2008;**101**: 95–97.
235. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;**11**:89–94.
236. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007;**99**(6A):22C–31C.
237. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, Jacobson TA, Davidson MH. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006;**97**(8A):61C–68C.
238. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med* 2014;**31**:2–14.
239. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;**251**: 351–364.
240. Pre-entry characteristics of participants in the Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial. *J Chronic Dis* 1983;**36**:467–479.
241. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. The Lipid Research Clinics Investigators. *Arch Intern Med* 1992;**152**:1399–1410.
242. He L, Wickremasingha P, Lee J, Tao B, Mendell-Harary J, Walker J, Wight D. Lack of effect of colesevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;**104**:401–409.
243. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Ba'rwolf C, Holme I, Kesa'niemi YA, Malbecq' W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;**359**:1343–1356.
244. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;**160**:785–794 e10.
245. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, Ko'ng I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meitinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JI, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunyavev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Ye Z, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardissino D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Alshuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;**371**:2072–2082.
246. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamana K, Komura N, Sakamoto K, Oka H, Nakao K, Nakamura S, Ishihara M, Matsui K, Sakaino N, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Matsumura T, Fujimoto K, Tsunoda R, Morikami Y, Matsuyama K, Oshima S, Kaikita K, Hokimoto S, Ogawa H. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:495–507.
247. Abifadel M, Varret M, Rabe's JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre' A, Vile'ger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;**34**:154–156.



248. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;**54**:273–293.
249. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med* 2016;**164**:600–607.
250. Zhang XL, Zhu L, Wei ZH, Zhu QQ, Qiao JZ, Dai Q, Huang W, Li XH, Xie J, Kang LN, Wang L, Xu B. Comparative efficacy and safety of everolimus-eluting bioresorbable scaffold versus everolimus-eluting metallic stents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;**164**:752–763.
251. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;**365**:2255–2267.
252. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;**371**:203–212.
253. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, Marcovina S, Albers JJ, Brown BG. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), and the Armed Forces Regression Study (AFREGS). *Am J Cardiol* 2009;**104**: 1457–1464.
254. Jones MR, Nwose OM. Role of colesvelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;**13**:315–323.
255. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;**52**. ISSN 1654-661X. Available at <http://www.foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/1811>.
256. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;**54**:14C–19C.
257. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;**8**:1245–1255.
258. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;**16**:121–137.
259. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:2969–2989.
260. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Bore n J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanev PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozlu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;**32**:1345–1361.
261. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1849–1861.
262. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1563–1574.
263. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;**126**:314–345.
264. Catapano AL, Farnier M, Foody JM, Toth PP, Tomassini JE, Brudi P, Tershakovec AM. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis* 2014;**237**:319–335.
265. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;**317**:1237–1245.
266. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schemm G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;**341**:410–418.
267. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation* 1992;**86**:839–848.
268. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014;**349**:g4379.
269. Ip CK, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z, Wang JF, Geng DF. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2015;**191**:138–148.
270. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**:1875–1884.
271. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;**217**:492–498.
272. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarencu P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;**57**:267–272.
273. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;**99**(6A):3C–18C.
274. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, Liyanage T, Keech A, Cass A, Perkovic V. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:2061–2071.
275. Taskinen MR, Sullivan DR, Ehnholm C, Whiting M, Zannino D, Simes RJ, Keech AC, Barter PJ. Relationships of HDL cholesterol, ApoA-I, and ApoA-II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;**29**:950–955.
276. Herrmann M, Whiting MJ, Veillard AS, Ehnholm C, Sullivan DR, Keech AC. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study. *Clin Chem Lab Med* 2012;**50**:2213–2219.
277. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;**101**(8A):20B–26B.
278. Bruckert E, Labreuche J, Amarencu P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;**210**:353–361.
279. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2008;**101**(8A):58B–62B.
280. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;**189**:19–30.
281. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012;**110**:984–992.
282. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011;**108**:682–690.
283. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, Ezhov M, Nordestgaard BG, Machielse BN, Kling D, Davidson MH. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014;**8**:94–106.
284. Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011;**13**:474–483.
285. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;**5**:808–818.
286. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;**369**:1090–1098.
287. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;**332**:752–760.

288. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;**105**:1897–1903.
289. Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Meyskens FL Jr, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Klein EA, Kristal AR. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;**105**:1132–1141.
290. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;**297**:499–508.
291. Barter PJ, Brandrup-Wogensen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010;**51**:1546–1553.
292. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;**357**:1301–1310.
293. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008;**5**:319–335.
294. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;**357**:2109–2122.
295. Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Do R, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lytyikinen J, Magnússon PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Müller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Doering A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolfsson GI, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravito ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu N, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtima ki T, Lin SY, Lindstro m J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruukonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stanca kova A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemssen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrer es J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Ja rvelin MR, Jula A, Ka ho nen M, Kaprio J, Kesa niemi A, Kivimaki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, Ma rz W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njølstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolffenbuttel BH, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Kathiresan S, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;**45**:1274–1283.
296. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;**22**:274–282.
297. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:3956–3964.
298. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 2016;**133**:1067–1072.
299. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;**303**:893–896.
300. World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/992. Geneva: World Health Organization, 1999.
301. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;**4**:59–65.
302. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Bore n J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;**35**:2146–2157.
303. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Bore n J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Wiklund O. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;**36**:2425–2437.
304. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, McIntyre AD, Ban MR, Martins RA, Kennedy BA, Hassell RG, Visser ME, Schwartz SM, Voight BF, Elosua R, Salomaa V, O'Donnell CJ, Dallinga-Thie GM, Anand SS, Yusuf S, Huff MW, Kathiresan S, Cao H, Hegele RA. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;**31**:1916–1926.
305. Gaudet D, Me thot J, De ry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, Tremblay K, de Wal J, Twisk J, van den Bulk N, Sier-Ferreira V, van Deventer S. Efficacy and longterm safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther* 2013;**20**:361–369.
306. Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res* 2013;**112**:1405–1408.
307. Lindkvist B, Appelros S, Regner S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatology* 2012;**12**:317–324.
308. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;**20**:497–504.
309. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, Jones S, Coric M, Calandra S, Hamilton J, Eagleton T, Ros E. Lysosomal acid lipase deficiency— an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014;**235**:21–30.
310. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;**128**(Suppl 5):S213–S256.
311. Reiner Z. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014;**114**:233–235.
312. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgerisson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002;**9**:67–76.
313. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;**34**:719–728.
314. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;**291**:2243–2252.
315. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannino D, Mann KP, Best JD, Stuckey BG, Park K, Saltevo J, Keech AC. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2014;**57**:2296–2303.

316. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Human Reprod* 2002;**17**: 2307–2314.
317. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:221–231.
318. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;**349**:523–534.
319. Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J* 2012;**33**:562–563.
320. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD, Blaxill J, Greenwood DC, Fox KA, West RM. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003–2010. *Eur Heart J* 2012;**33**:630–639.
321. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;**370**:1829–1839.
322. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;**19**:1434–1503.
323. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;**366**:321–329.
324. Giang KW, Bjo rck L, Novak M, Lappas G, Wilhelmens L, Tore n K, Rosengren A. Stroke and coronary heart disease: predictive power of standard risk factors into old age—long-term cumulative risk study among men in Gothenburg, Sweden. *Eur Heart J* 2013;**34**:1068–1074.
325. Wilhelmens L, Sva rdsudd K, Eriksson H, Rosengren A, Hansson PO, Welin C, Ode n A, Welin L. Factors associated with reaching 90 years of age: a study of men born in 1913 in Gothenburg, Sweden. *J Intern Med* 2011;**269**:441–451.
326. Reiner Z. Primary prevention of cardiovascular disease with statins in the elderly. *Curr Atheroscler Rep* 2014;**16**:420.
327. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, Scala O, Marciano C, Ruggiero D, Marsico F, De Luca G, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:2090–2099.
328. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krueyer W, Gotto AM Jr. 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. *JAMA* 1998;**279**:1615–1622.
329. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. 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. *Ann Intern Med* 2010;**152**:488–496, W174.
330. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:1623–1630.
331. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, Ouyang P, Piotrowicz R, Schenck-Gustafsson K, Sellier P, Stein JH, Thompson PL, Tzivoni D. 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). *Circulation* 2007;**115**: 700–707.
332. Miettinen TA, Pyo ra la K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Pedersen T, Kjekshus J. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;**96**:4211–4218.
333. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:7–22.
334. Hunt D, Young P, Simes J, Hague W, Mann S, Owensby D, Lane G, Tonkin A. 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. *Ann Intern Med* 2001;**134**:931–940.
335. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E. 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. *Ann Intern Med* 1998;**129**:681–689.
336. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007;**147**:1–9.
337. Gra nsbo K, Melander O, Wallentin L, Lindba ck J, Stenstrand U, Carlsson J, Nilsson J. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1362–1369.
338. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:56–64.
339. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njlstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;**364**:829–841.
340. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014;**370**:1514–1523.
341. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;**375**:2215–2222.
342. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;**56**:686–695.
343. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;**153**:552–558.
344. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012;**126**:1301–1313.
345. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;**298**:765–775.
346. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;**93**:359–404.
347. van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, Gaye A, Go gele M, Heier M, Hiekkalinna T, Joensuu A, Newby C, Pang C, Partinen E, Reischl E, Schwienbacher C, Tammesoo ML, Swertz MA, Burton P, Ferretti V, Fortier I, Giepmans L, Harris JR, Hillege HL, Holmen J, Julia A, Kootstra-Ros JE, Kvaloy K, Holmen TL, Ma nisto S, Metspalu A, Midthjell K, Murtagh MJ, Peters A, Pramstaller PP, Saaristo T, Salomaa V, Stolk RP, Uusitupa M, van der Harst P, van der Klauw MM, Waldenberger M, Perola M, Wolfenbittel BH. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord* 2014;**14**:9.
348. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1113–1132.
349. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Bore n J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;**28**:1225–1236.
350. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015;**239**:483–495.
351. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;**32**:493–498.
352. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;**104**:3046–3051.
353. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;**141**:157–166.
354. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Ha ma la inen H, Keina nen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008;**31**:805–807.
355. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003;**46**:760–765.
356. Chillaron JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism* 2014;**63**:181–187.



357. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2005–2016.
358. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;**285**:1711–1718.
359. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;**292**:1307–1316.
360. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:1405–1410.
361. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;**308**:1024–1033.
362. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;**367**:2089–2099.
363. Di Sciacio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin re-load in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:558–565.
364. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, Colombo A, Yun KH, Jeong MH, Kim JS, Choi D, Bozbas H, Kinoshita M, Fukuda K, Jia XW, Hara H, Cay S, Di Sciacio G. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011;**123**:1622–1632.
365. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, Mussardo M, Montorfano M, Ricciardelli B, Colombo A. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:2157–2163.
366. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, Hong MK, Kim BK, Oh SJ, Jeon DW, Yang JY, Cho JR, Lee NH, Cho YH, Cho DK, Jang Y. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;**3**:332–339.
367. Gandhi S, Mosleh W, Abdel-Qadir H, Farkouh ME. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med* 2014;**127**:987–1000.
368. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyo ʻra ʻK. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;**3**:249–254.
369. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;**339**:1349–1357.
370. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;**335**:1001–1009.
371. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, Shui A, McCabe CH, Braunwald E. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:2326–2331.
372. Khush KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, Wenger NK. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007;**115**:576–583.
373. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bo ʻm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Gouvea A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Ja ʻnosi A, Kamensky ʻG, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;**357**:2248–2261.
374. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1231–1239.
375. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Bo ʻm M, Cleland JG, Gullestad L, Kjekshus J, van Veldhuisen DJ, Wikstrand J, Wedel H, McMurray JJ, Pocock SJ. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONATrial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014;**2**:289–297.
376. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1223–1230.
377. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;**352**:2389–2397.
378. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010;**121**:306–314.
379. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Mora S, DeMicco DA, Bao W, Tardif JC, Amarencu P, Pedersen T, Barter P, Waters DD. Impact of high-dose atorvastatin therapy and clinical risk factors on incident aortic valve stenosis in patients with cardiovascular disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL). *Am J Cardiol* 2014;**113**:1378–1382.
380. Milin AC, Vorobiof G, Aksoy O, Ardehali R. Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e001111.
381. Antonini-Canterin F, Moura LM, Enache R, Leiballi E, Pavan D, Piazza R, Popescu BA, Ghingina C, Nicolosi GL, Rajamannan NM. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme-a reductase inhibitors on the long-term progression of rheumatic mitral valve disease. *Circulation* 2010;**121**:2130–2136.
382. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, Granata G, Cervasato E, Piazza R, Pavan D, Nicolosi GL. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol* 2003;**92**:1479–1482.
383. Goldberg RJ, Urowitz MB, Iban ʻez D, Nikpour M, Gladman DD. Risk factors for development of coronary artery disease in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;**36**:2454–2461.
384. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;**74**:326–332.
385. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;**69**:325–331.
386. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Goycochea-Robles MV, Lacaillle D. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:1020–1024.
387. Barry R, James MT. Guidelines for classification of acute kidney diseases and disorders. *Nephron* 2015;**131**:221–226.
388. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, Banach M, Rysz J. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2013;**45**:1605–1612.
389. Franczyk-Sko ʻra B, Gluba A, Banach M, Rozentryt P, Polon ʻski L, Rysz J. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;**11**:758–767.
390. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;**382**:339–352.
391. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**:2073–2081.
392. Loncar G, Barthelemy O, Berman E, Kerneis M, Petroni T, Payot L, Choussat R, Silvain J, Collet JP, Helft G, Montalescot G, Le Feuvre C. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;**108**:554–562.
393. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**5**:CD007784.
394. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy--a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;**72**:35–44.



395. Wanner C, Krane V, Mařz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;**353**:238–248.
396. Fellstro ĩn BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gro ĩnhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Su leymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wu ĩhrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;**360**:1395–1407.
397. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoenk V, Fellstro ĩn B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gro ĩnhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. 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. *Lancet* 2011;**377**:2181–2192.
398. Erickson KF, Japa S, Owens DK, Chertow GM, Garber AM, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1250–1258.
399. 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. *Ann Intern Med* 2014;**160**:182.
400. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;**333**:621–627.
401. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997;**96**:1398–1402.
402. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;**111**:230–229.
403. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;**2**:CD005019.
404. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J, Shah MK, Baynes AC, O'Neill N, Fildes JE, Yonan N, Williams SG. The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation* 2009;**87**:771–775.
405. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Cle ĩment D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Riambau V, Roffi M, Ro ĩther J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:2851–2906.
406. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;**163**:2157–2162.
407. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**4**:CD000123.
408. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;**35**:2864–2872.
409. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, Pevc WC, Amsterdam EA, Laird JR. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:682–690.
410. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;**35**:2902–2909.
411. Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb* 2013;**20**: 108–121.
412. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;**96**:1107–1109.
413. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:1687–1697.
414. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;**363**:233–244.
415. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;**26**:2605–2613.
416. Paraskevas KI, Liapis CD, Hamilton G, Mikhailidis DP. Can statins reduce perioperative morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;**32**:286–293.
417. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Lea ĩo P, Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;**39**:967–975; discussion 975–976.
418. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;**361**: 980–989.
419. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto S, Umemoto T, Group A. Effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth: a meta-analysis and meta-regression of observational comparative studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;**44**:287–292.
420. Hackam DG, Wu F, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, Garg AX. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2011;**32**:598–610.
421. Subherwal S, Patel MR, Kober L, Peterson ED, Bhatt DL, Gislason GH, Olsen AM, Jones WS, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: results from a nationwide study. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:317–325.
422. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;**8**: 453–463.
423. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;**43**:2149–2156.
424. Sever PS, Dahlhoff B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. 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. *Lancet* 2003;**361**: 1149–1158.
425. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;**359**:2195–2207.
426. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;**103**:387–392.
427. Heart Protection Study Collaborative Group, Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, Peto R, Collins R. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;**378**: 2013–2020.
428. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleen H, Simunovic L, Szerek M, Welch KM, Zivin JA. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;**355**: 549–559.
429. Merwick A ĩ, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB, Cucchiara BL, Demchuk AM, Giles MF, Mas JL, Olivot JM, Purroy F, Rothwell PM, Saver JL, Sharma VK, Tsvigoulis G, Kelly PJ. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke* 2013;**44**: 2814–2820.
430. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R, Kingsley LA. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003;**289**:2978–2982.

431. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;**35**:1373–1381.
432. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2012;**13**: 453–468.
433. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, Wein N, Holodniy M, Hou N, Owens DK, Desai M. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One* 2013;**8**:e59551.
434. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**:2506–2512.
435. Wohl DA, Waters D, Simpson RJ Jr, Richard S, Schnell A, Napravnik S, Keys J, Eron JJ Jr, Hsue P. Ezetimibe alone reduces low-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1105–1108.
436. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003;**17**: 851–859.
437. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, Marcy P, Addington J, Estroff SE, Robinson J, Penn DL, Azrin S, Goldstein A, Severe J, Heinsen R, Kane JM. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 2014;**71**:1350–1363.
438. Andrade C. Primary prevention of cardiovascular events in patients with major mental illness: a possible role for statins. *Bipolar Disord* 2013;**15**:813–823.
439. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;**374**:620–627.
440. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2011;**131**:101–104.
441. Godin O, Etain B, Henry C, Bougerol T, Courtet P, Mayliss L, Passerieux C, Azorin JM, Kahn JP, Gard S, Costagliola D, Leboyer M. Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *J Clin Psychiatry* 2014;**75**:1078–1085; quiz 1085.
442. Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can J Psychiatry* 2010;**55**:752–760.
443. Goldstein BI, Fagioli A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord* 2009;**11**:657–662.
444. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Moller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;**24**:412–424.
445. Ojala K, Repo-Tiihonen E, Tiihonen J, Niskanen L. Statins are effective in treating dyslipidemia among psychiatric patients using second-generation antipsychotic agents. *J Psychopharmacol* 2008;**22**:33–38.
446. Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol* 2010;**24**(4 Suppl):69–80.
447. Wood D, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**371**:1999–2012.
448. Michie S, Richardson M, Johnston M, Abraham C, Francis J, Hardeman W, Eccles MP, Cane J, Wood CE. The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. *Ann Behav Med* 2013;**46**: 81–95.
449. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Int J Nurs Stud* 2013;**50**:587–592.
450. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;**288**:455–461.
451. Chodick G, Shalev V, Gerber Y, Heymann AD, Silber H, Simah V, Kokia E. Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther* 2008;**30**:2167–2179.
452. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;**288**: 462–467.
453. McGinnis BD, Olson KL, Delate TM, Stolpart RS. Statin adherence and mortality in patients enrolled in a secondary prevention program. *Am J Manag Care* 2009;**15**: 689–695.
454. Huser MA, Evans TS, Berger V. Medication adherence trends with statins. *Adv Ther* 2005;**22**:163–171.
455. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, Brindis R, Burkholder R, Czajkowski SM, Daniel JG, Ekman I, Ho M, Johnson M, Kimmel SE, Liu LZ, Musaus J, Shrank WH, Whalley Buono E, Weiss K, Granger CB. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J* 2011;**162**:412–424.
456. Hinchcliffe A. *Patient Adherence to Treatment with Statins for the Prevention of Cardiovascular Disease*. Cardiff: Public Health Wales NHS Trust, 2011.
457. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW, Stang MR, Semchuk WM. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol* 2005;**21**:485–488.
458. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 2002;**88**:229–233.
459. Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancia G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther* 2010;**32**:300–310.
460. Aubert RE, Yao J, Xia F, Garavaglia SB. Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? *Am J Manag Care* 2010;**16**: 459–466.
461. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005;**43**: 521–530.
462. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;**125**:882–887.e1.
463. Wise J. Open letter raises concerns about NICE guidance on statins. *BMJ* 2014;**348**:g3937.
464. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ* 2013;**347**:f6123.
465. Huffman M, Taylor F, Ebrahim S. Huffman and colleagues' response to Abramson and colleagues' article on statins in low risk people. *BMJ* 2014;**348**:g1520.
466. Ajzen I. The Theory of Planned Behaviour. *Organ Behav Hum Decis Process* 1991;**50**:179–211.
467. Becker MH. The Health Belief Model and personal health behaviour. *Health Educ Monogr* 1974;**2**:324–508.
468. Rich A, Brandes K, Mullan B, Hagger MS. Theory of planned behavior and adherence in chronic illness: a meta-analysis. *J Behav Med* 2015;**38**:673–688.
469. Kamran A, Sadeghieh Ahari S, Biriya M, Malepour A, Heydari H. Determinants of patient's adherence to hypertension medications: application of health belief model among rural patients. *Ann Med Health Sci Res* 2014;**4**:922–927.
470. Jackson C, Eliasson L, Barber N, Weinman J. Applying COM-B to medication adherence. *Eur Health Psychol* 2014;**16**:7–17.
471. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci* 2011;**6**:42.
472. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010;**44**: 1410–1421.
473. Latry P, Molimard M, Dedieu B, Couffignal T, Bégaud B, Martin-Latry K. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011;**11**:46.
474. Lewey J, Shrank WH, Bowry AD, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *Am Heart J* 2013;**165**:665–678.e1.
475. Harrison TN, Deroose SF, Cheatham TC, Chiu V, Vansomphone SS, Green K, Tunceli K, Scott RD, Marrett E, Reynolds K. Primary nonadherence to statin therapy: patients' perceptions. *Am J Manag Care* 2013;**19**:e133–e139.
476. DeWalt DA, Brouckson KA, Hawk V, Brach C, Hink A, Rudd R, Callahan L. Developing and testing the health literacy universal precautions toolkit. *Nurs Outlook* 2011;**59**:85–94.
477. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;**55**:305–312.
478. Bandura A. *Self-Efficacy: The Exercise of Control*. New York: Freeman, 1997.
479. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;**3**:CD004371.
480. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, Agoritsas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jdraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**11**:CD000011.
481. Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, Wilson PW, Gluckman TJ, Blumenthal RS, Stone NJ. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1361–1368.

482. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, Grobbee DE, Bots ML, Reddy KS, Cidambi R, Bompont S, Billot L, Rodgers A. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;**310**:918–929.
483. Castellano JM, Sanz G, Pen˜alvo JL, Bansilal S, Fern˜andez-Ortiz A, Alvarez L, Guzm˜an L, Linares JC, Garcı’a F, D’Aniello F, Arn˜az JA, Varela S, Martı’nez F, Lorenzatti A, Imaz I, Sa´nchez-Gonz´alez LM, Roncaglioni MC, Baviera M, Smith SC Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons C, Farkouh ME, Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:2071–2082.
484. Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Prictor M, Kaufman C, Cowie G, Taylor M. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**4**:CD007768.
485. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra` U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Loligen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;**37**: 2315–2381.