

成人高膽固醇血症治療的初級預防和次級預防新指引

國泰綜合醫院 心血管中心 周柏青

前言

動脈粥狀硬化是心血管疾病主要的致病機轉；臨床上會產生腦中風、心肌梗塞、周邊動脈阻塞等疾病；是世界上導致死亡的主要原因，也是國內十大死亡原因的前幾名。動脈粥狀硬化的形成是一個相當複雜的過程，其中血中的低密度脂蛋白膽固醇扮演相當重要的角色；從過去流行病學研究或隨機試驗也證實血中的低密度脂蛋白膽固醇濃度越高，心血管疾病的風險和死亡率越高¹；有效降低血中的低密度脂蛋白膽固醇，心血管疾病的風險和死亡率也就跟著降低²。因此世界各國針對成人高膽固醇血症的預防和治療皆訂有臨床指引^{3,4}；中華民國血脂及動脈硬化學會也聯合各大相關學會於2017年針對心血管疾病高風險族群訂定屬於台灣本土的血脂治療的預防指引⁵，並且於2022年根據新的臨床證據做了重點更新⁶；另外也在同年針對其他心血管疾病風險族群訂定血脂治療的初級預防指引⁷。本文將根據2022年制訂的台灣血脂治療的初級預防和次級預防指引做重點說明。

心血管疾病的初級預防和次級預防：

動脈粥狀硬化性心血管疾病的初級預防，指的是經由消除或改變危險因素來預防有臨床意義的疾病發生；次級預防指的是已有動脈粥狀硬化性心血管疾病的再發性預防。在2017年心血管疾病高風險族群的血脂治療的預防指引中，包括動脈粥狀硬化性心血管疾病（冠狀動脈疾病、缺血性腦中風、周邊動脈疾病）和高心血管疾病風險的危險因子（糖尿病、慢性腎

疾病、家族性高膽固醇血症）。2022年初級預防指引則明確定義有臨床意義的動脈粥狀硬化性心血管疾病為次級預防，包括：

1. 冠狀動脈疾病（心絞痛伴負荷試驗陽性和/或主要冠狀動脈影像學檢查顯示動脈直徑狹窄>50%）；
2. 急性冠心症（包括心肌梗塞及不穩定心絞痛）；
3. 腦血管疾病（包括短暫性腦缺血發作、缺血性中風和影像學檢查顯示頸動脈狹窄>50%）；
4. 周邊動脈疾病（有影像學檢查顯示主要肢動脈狹窄>50%）；
5. 主動脈粥樣硬化疾病，如影像學檢查顯示腹主動脈瘤。

其他非有臨床意義的動脈粥狀硬化性心血管疾病病人的初級預防則根據風險高低及危險因子多寡訂定低密度脂蛋白膽固醇治療原則和目標。另外在指引中亦有提及其他血脂治療目標，如非高密度脂蛋白膽固醇(non-HDL-C)、載脂蛋白-B (apoB)和三酸甘油酯(Triglyceride)；本文僅以低密度脂蛋白膽固醇為討論主題。

高膽固醇血症的初級預防目標

如前所述，初級預防的對象是沒有動脈粥狀硬化性心血管疾病的病人，根據病人風險高低及危險因子多寡來決定低密度脂蛋白膽固醇的治療目標；因此治療上要先確立高風險族群。2022年初級預防指引的高風險族群指包括

糖尿病、慢性腎疾病和重度高膽固醇血症；

1. 糖尿病的定義為空腹血糖大於126 mg/dL(7.0 mmol/L)，或口服葡萄糖耐量試驗兩小時血糖大於200 mg/dL(11.1 mmol/L)，或糖化血色素大於6.5%，或任一次血糖大於200 mg/dL(11.1 mmol/L)且有高血糖的典型表現；
2. 慢性腎疾病的定義為最近三個月尿白蛋白與肌酸酐比值(UACR)大於30 mg/g或腎絲球過濾率(GFR)小於60 mL/min/1.73m²，但尚未進展至洗腎的階段；
3. 重度高膽固醇血症的定義為血中低密度脂蛋白膽固醇數值大於190mg/dL，與一般人群相比，這些重度高膽固醇血症的人患冠狀動脈疾病的風險高5到6倍，男性患冠狀動脈疾病的時間提早10到20年，女性提早20到30年；如果屬於家族性高膽固醇血症，罹患冠狀動脈疾病的風險更高達22倍。

這些高風險族群應盡早啟動降低膽固醇的藥物治療，其低密度脂蛋白膽固醇治療目標為小於100 mg/dL。

而沒有這些高風險因子的中低風險族群則要根據危險因子的多寡來決定低密度脂蛋白膽固醇治療目標；指引中的危險因子有六項，包括：

1. 高血壓
2. 男性超過45歲／女性超過55歲或停經
3. 早發性冠狀動脈疾病的家族史，男性親屬小於55歲／女性親屬小於65歲
4. 高密度脂蛋白膽固醇數值，男性小於40 mg/dL／女性小於50 mg/dL

5. 吸菸

6. 代謝症候群

由於在某些研究中發現中心型肥胖、糖尿病前期和偏高的三酸甘油酯也會增加心血管疾病的風險；因此代謝症候群也被2022年初級預防指引納入為危險因子。代謝症候群的定義為病人符合五項條件中的三項或以上（見表一）。

如果病人具有上述危險因子中兩個或以上被認為是中度風險族群，首先應該改變生活方式（見表二）3個月然後考慮藥物治療，其低密度脂蛋白膽固醇治療目標為小於115 mg/dL；如果病人具有一個危險因子被認為是低度風險族群，其低密度脂蛋白膽固醇治療目標為小於130 mg/dL；如果病人不具有上述危險因子被認為是極低度風險族群，其低密度脂蛋白膽固醇治療目標為小於160 mg/dL（見圖一）。

高膽固醇血症的次級預防目標

原先包括在2017年血脂治療指引中的非動脈粥狀硬化性心血管疾病的高風險病人被2022年血脂治療指引劃入初級預防，因此2022年次級預防指引的重點更新著重在冠狀動脈疾病，周邊動脈疾病和缺血性腦中風族群（見表三）。

1. 冠狀動脈疾病／急性冠心症：低密度脂蛋白膽固醇目標為小於70 mg/dL；如果是急性冠心症合併有糖尿病，一年內發生過心肌梗塞，過去有兩次以上的心肌梗塞，多血管病灶的冠狀動脈疾病，或合併有周邊動脈疾病的極高風險族群，低密度脂蛋白膽固醇治療

表一 代謝症候群的定義

Criteria	Definition
Central obesity	Waist circumference: men ≥ 90 cm / women ≥ 80 cm
Increased blood pressure	Systolic pressure ≥ 130 mmHg and/or Diastolic pressure ≥ 85 mmHg or Use of antihypertensive medication
Low HDL-C	Men < 40 mg/dL / Women < 50 mg/dL
Increased fasting glucose	≥ 100 mg/dL or use of antidiabetic drug
Increased triglyceride	≥ 150 mg/dL or use of lipid-lowering agent for increased triglyceride
*Metabolic syndrome is diagnosed when ≥ 3 criteria are present.	

表二 改變生活方式的建議和對血脂的影響⁷

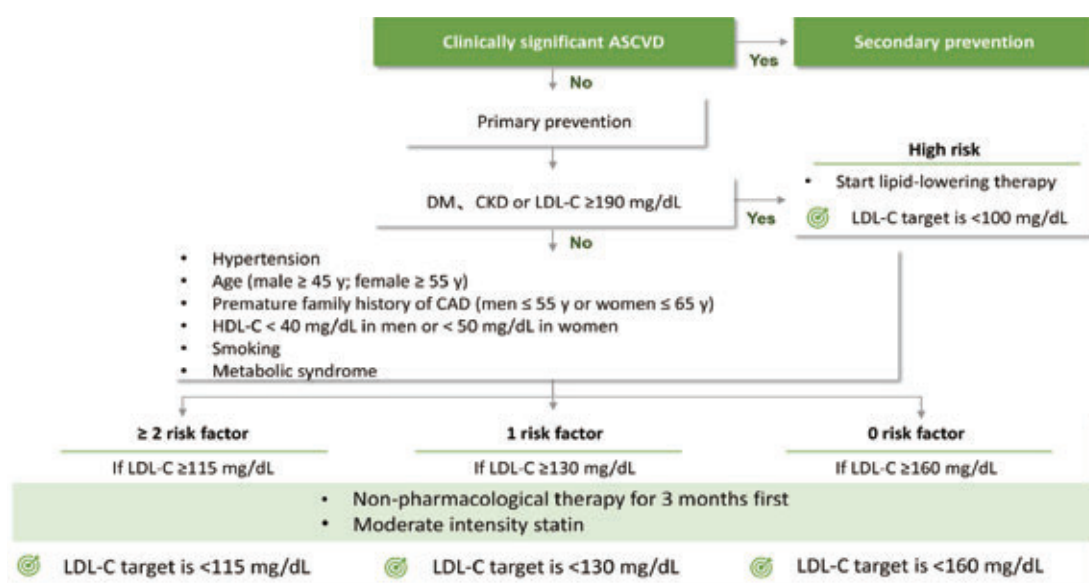
建議	潛在的健康益處			
飲食適應： 在個人化的健康熱量攝入水平下，攝入足夠的蔬菜、水果、堅果、全穀物、脫脂或低脂乳製品和優質蛋白質食品。 適量攝入雞蛋。 限制攝入反式脂肪和油炸食品、動物內臟或高脂肪紅肉、加工肉類或魚類產品，精製碳水化合物（包括各種形式的糖果和含糖飲料）。 考慮到額外的心血管疾病風險因素，增加蔬菜、植物蛋白和全穀物的份量，以取代相應的食物。	對整體代謝狀況和心血管健康產生積極影響，並提供足夠水平的微量營養素以確保整體健康			
膳食補充劑：	TC	HDL-C	LDL-C	TG
魚油		▲		▼
維生素D	▼		▼	▼
茶	▼		▼	
戒菸		▲		
適度飲酒		▲		
運動		▲		▼

目標應降為小於55 mg/dL。

2. 周邊動脈疾病：有症狀的周邊動脈疾病，包括接受過介入性治療，動脈粥狀硬化性肢體缺血導致截肢，影像學檢查顯示主要肢動脈狹窄 $>50\%$ ，低密度脂蛋白膽固醇治療目標

為小於70 mg/dL；如果是合併有冠狀動脈疾病或頸動脈狹窄的極高風險族群，低密度脂蛋白膽固醇治療目標應降為小於55 mg/dL。

3. 缺血性腦中風／短暫性腦缺血發作：合併有腦動脈或頸動脈粥狀硬化狹窄或冠狀動脈疾

圖一 高膽固醇血症初級預防的治療流程⁷表三 高膽固醇血症的次級預防目標⁶

Disease categories	Recommended LDL-C target
CAD / ACS	< 70mg/dL
CAD / ACS with ACS and diabetes Recent MI (<12 months) ≥ 2 prior MIs Multivessel CAD Concomitant PAD	< 55mg/dL can be considered
PAD	< 70mg/dL
PAD with CAD or carotid stenosis	< 55mg/dL can be considered
Ischemic stroke or TIA with Cerebral or carotid atherosclerotic stenosis Known CAD	< 70mg/dL

ACS: acute coronary syndrome ; CAD: coronary artery disease MI: myocardial infarction ; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol ; PAD: peripheral artery disease ; TIA: transient ischemic attack.

病，低密度脂蛋白膽固醇治療目標為小於70 mg/dL。

藥物治療

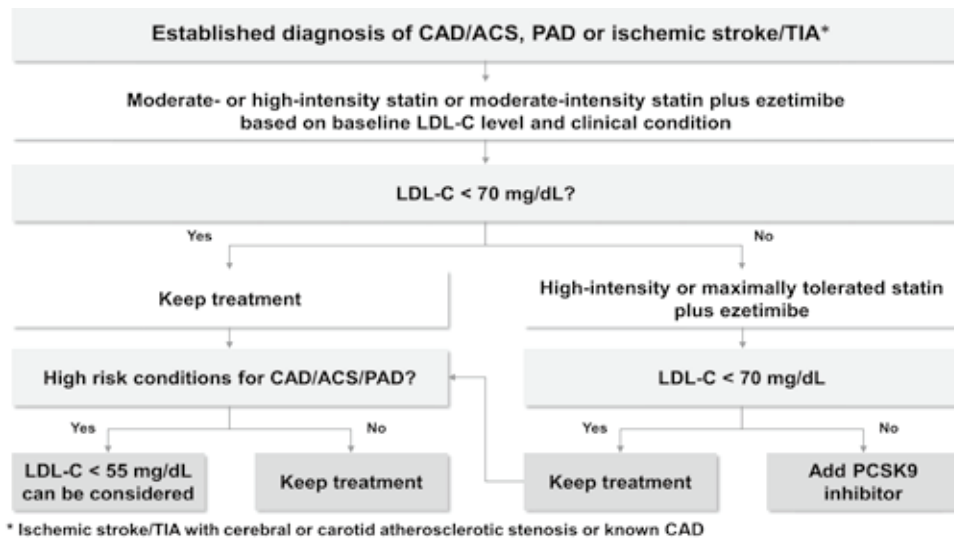
在初級預防指引中根據風險高低及危險因子多寡決定低密度脂蛋白膽固醇治療目標和策略，高風險族群除了改變生活方式外，也應該盡早開始藥物治療；中低風險族群首先應該改變生活方式3個月然後考慮藥物治療。而有動脈粥狀硬化性心血管疾病族群的次級預防指引則建議立即啟動藥物治療。

在所有治療高膽固醇血症的藥物中，Statin無疑有著最堅實的證據可以在初級預防或次級預防的族群，有效降低血中低密度脂蛋白膽固醇和心血管疾病風險，包括心肌梗塞、缺血性中風和心血管死亡²。

根據降低低密度脂蛋白膽固醇的程度，Statin可以分為三級（見表四）⁸：

表四 根據低密度脂蛋白膽固醇降幅的 Statin 的分級⁸

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C on average $\geq 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average 30% to 50%	Daily dose lowers LDL-C on average $< 30\%$
Atorvastatin 40-80mg Rosuvastatin 20-40mg	Atorvastatin 10-20mg Rosuvastatin 5-10mg Simvastatin 20-40mg Pravastatin 40-80mg Lovastatin 40mg Fluvastatin XL 80mg Fluvastatin 40mg BID Pitavastatin 2-4mg	Simvastatin 10mg Pravastatin 10-20mg Lovastatin 20mg Fluvastatin 20-40mg Pitavastatin 1mg

圖二 高膽固醇血症次級預防的治療流程⁶

1. 低強度Statin，降低30%以下的低密度脂蛋白膽固醇
2. 中強度Statin，降低30-50%的低密度脂蛋白膽固醇
3. 高強度Statin，降低50%以上的低密度脂蛋白膽固醇

初級預防指引中的藥物治療起始以中強度Statin為主，如果沒有達到治療目標則調整至高強度Statin或增加Ezetimibe，甚至在高風險

族群可以考慮加上PCSK9 inhibitors。

次級預防指引中的藥物治療起始建議中高強度Statin或中強度Statin加上Ezetimibe，以期獲得快速有效的低密度脂蛋白膽固醇降幅；如果低密度脂蛋白膽固醇濃度未低於70 mg/dL則調整至高強度或最大可耐受Statin加上Ezetimibe，如果仍未達標則加上PCSK9 inhibitors（見圖二）。

台灣健保給付規範

過去台灣健保針對高膽固醇血症治療給付標準最為人詬病之處就是啟動藥物治療的標準過嚴，達標的要求過鬆，且達標後要減量或停

藥；經各大相關學會積極爭取後，健保署終於修正藥物治療的標準，讓其更符合現代預防治療指引的精神，特別是讓高風險族群的治療更有保障（見表五）。

表五 全民健保降血脂藥物給付規定表

全民健康保險降血脂藥物給付規定表 (86/01/01; 87/04/01; 87/07/01; 91/09/01; 93/09/01; 97/07/01; 102/08/01; 108/02/01)			
	非藥物治療	起始藥物治療血脂值	血脂目標值
有急性冠狀動脈症候群史 曾接受心導管介入治療或外科冠動脈搭橋手術之冠狀動脈粥狀硬化患者(108/02/01)	與藥物治療可並行	LDL-C $\geq$ 70mg/dL	LDL-C < 70mg/dL
心血管疾病或糖尿病患者	與藥物治療可並行	TC $\geq$ 160mg/dL LDL-C $\geq$ 100mg/dL	TC < 160mg/dL LDL-C < 100mg/dL
2個危險因子或以上	給藥前應有3-6個月非藥物治療	TC $\geq$ 200mg/dL LDL-C $\geq$ 130mg/dL	TC < 200mg/dL LDL-C < 130mg/dL
1個危險因子	給藥前應有3-6個月非藥物治療	TC $\geq$ 240mg/dL LDL-C $\geq$ 160mg/dL	TC < 240mg/dL LDL-C < 160mg/dL
0個危險因子	給藥前應有3-6個月非藥物治療	LDL-C $\geq$ 190mg/dL	LDL-C < 190mg/dL
心血管疾病定義： 一、冠狀動脈粥狀硬化患者包含：心絞痛病人，有心導管證實或缺氧性心電圖變化或負荷性試驗陽性反應者（附檢查報告） 二、缺血型腦血管疾病患者包含： 1. 腦梗塞 2. 暫時性腦缺血患者（診斷須由神經科醫師確立） 3. 有症狀之頸動脈狹窄（診斷須由神經科醫師確立） 危險因子定義： 1. 高血壓 2. 男性 $\geq$ 45歲，女性 $\geq$ 55歲或停經者 3. 有早發性冠心病家族史（男性 < 55歲，女性 < 65歲） 4. HDL-C < 40mg/dL 5. 吸菸（因吸菸而符合起步治療準則之個案，若未戒菸而要求藥物治療，應以自費治療） 處方規定：第一年應每3-6個月抽血檢查一次，第二年以後應至少每6-12月抽血檢查一次，同時請注意副作用之產生，如肝功能異常，橫紋肌溶解症。			

結語

動脈粥狀硬化是冠狀動脈疾病，缺血性腦血管疾病和周邊動脈阻塞疾病等心血管疾病主要的致病機轉，血中低密度脂蛋白膽固醇在其中扮演重要角色，也是臨床上方便可行的治療追蹤標的；Statin類藥物不僅能有效降低血中低密度脂蛋白膽固醇，同時也能減少各風險族群心血管疾病的發生；根據臨床實證由專家工作小組制定的高膽固醇血症治療的初級和次級預防指引，提供臨床醫師面對各級風險族群時，決定病人高膽固醇血症的治療目標，有效減少病人心血管疾病的發生和死亡。

參考文獻

1. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2): 227-39
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, et al: 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(9976): 1397-405.
3. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(24): 3168-209.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111-88.
5. Li YH, Ueng KC, Jeng JS, et al: 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. *J Formos Med Assoc* 2017; 116(4): 217-48.
6. Chen PS, Lee M, Tang SC, et al: 2022 focused update of the 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients: Coronary artery disease, peripheral artery disease and ischemic stroke. *J Formos Med Assoc* 2022; 121(8): 1363-70.
7. Huang PH, Lu YW, Tsai YL, et al: 2022 Taiwan lipid guidelines for primary prevention. *J Formos Med Assoc* 2022; 121(12): 2393-407.
8. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt B): 2889-934. 🇹🇼