

指南与共识

降胆固醇单片复方制剂临床应用中国专家共识

中国医师协会心血管内科医师分会

摘要

有效的血脂管理可显著降低动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 负担, 但目前我国 ASCVD 患者血脂管理仍面临血脂达标率低、治疗依从性不佳的现状。越来越多的证据显示, 他汀和非他汀类药物组成的单片复方制剂 (single-pill combination, SPC) 对于提高血脂达标率、改善治疗依从性及预防不良心血管事件具有重要意义。为了规范我国降胆固醇 SPC 的临床应用, 中国医师协会心血管内科医师分会组织国内心血管、脑血管、内分泌及药理学专家共同制定了《降胆固醇单片复方制剂临床应用中国专家共识》。本共识对 SPC 的临床应用优势及临床研究进行了阐述, 并制定了 ASCVD 防治血脂管理路径, 对 SPC 的适用人群、用法用量、不良反应处理等给出了明确的指导意见。

关键词 单片复方制剂; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 血脂管理; 胆固醇; 联合治疗

Chinese Expert Consensus on Clinical Application of Single-pill Combination of Cholesterol-lowering Agents

Chinese College of Cardiovascular Physician, Chinese Medical Doctor Association

Corresponding Author: GE Junbo, Email: ge.junbo@zs-hospital.sh.cn

Abstract

Effective lipid management can significantly reduce the burden of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). However, lipid management for ASCVD prevention and treatment in China still faces the challenges of low attainment rate and poor adherence. An increasing body of evidence suggests that a single-pill combination (SPC) of statin and non-statin agents is effective for improving blood lipid control rate, improving treatment adherence, and reducing adverse cardiovascular events. To standardize the clinical application of the cholesterol-lowering single-pill combination therapy in China, the "Chinese Expert Consensus on Clinical Application of Single-pill Combination of Cholesterol-lowering Agents" was developed with the efforts of a number of domestic experts from cardiovascular, cerebrovascular, endocrinological, and pharmacological fields. The advantages in clinical application and clinical research of cholesterol-lowering SPC were elaborated in this consensus, and the clinical pathway of lipid management for ASCVD prevention and treatment was formulated. Meanwhile, suggestions on the applicable population, usage and dosage, and management of adverse events of cholesterol-lowering SPC were provided.

Key words: single-pill combination; atherosclerotic cardiovascular disease; blood lipid management; cholesterol; combination therapy

(Chinese Circulation Journal, 2024, 39: 433.)

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 快速、持续增加是当前我国心血管疾病 (CVD) 流行的重要特征之一, 并已成为健康中国的首要威胁^[1-2]。低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 作为 ASCVD 的致病性危险因

素, 近年来随着循证医学证据增加, 国内外血脂管理指南均进一步严格了血脂控制标准。有效的血脂管理可显著降低 ASCVD 疾病负担, 降脂药物联合应用已成为血脂管理的基本策略。在他汀类药物基础上联用非他汀类药物可进一步降低 LDL-C 水平,

提高 LDL-C 达标率^[3-6]。由他汀和非他汀类药物组成的单片复方制剂 (single-pill combination, SPC) 简化了治疗方案, 较降脂药物单药自由联合 (free combination therapy, FCT) 可改善患者治疗依从性, 提高血脂达标率, 从而更有效地降低 ASCVD 风险。目前, 全球范围内降脂 SPC 包括他汀类药物/胆固醇吸收抑制剂 SPC、ATP- 柠檬酸裂解酶抑制剂/胆固醇吸收抑制剂 SPC 以及他汀类药物/非诺贝特 SPC^[7], 而我国可用于临床的仅有他汀类药物/胆固醇吸收抑制剂 SPC。我国尚无相关指南或共识对降胆固醇 SPC 的临床研究及应用进行系统阐述及指导, 因此中国医师协会心血管内科医师分会组织国内心血管、脑血管、内分泌及药理学专家, 在总结我国可用于临床的降胆固醇 SPC 相关的国内外临床研究数据的基础上, 制定了本部专家共识, 以期 SPC 降胆固醇治疗的临床应用提供规范化指导意见。

1 中国 ASCVD 血脂管理现状及对联合降脂治疗的临床需求

1.1 血脂管理现状

要点

- (1) 我国 ASCVD 高危人群及患者降脂达标率均处于较低状态, 血脂管理现状亟需改善。
- (2) 中国血脂管理指南推荐起始使用中等强度他汀类药物降低 LDL-C, 对于极高危和超高危患者, 中等强度他汀类单药治疗难以达到治疗目标。
- (3) 降脂药物联合应用是降脂治疗的重要策略, 以实现 LDL-C 的绝对水平及较基线降幅 >50% 的双达标。

近年来, 我国成人血脂异常患病率达 40.4%, 较 2002 年全国营养调查报告的 18.6% 明显升高^[1]。我国成人中约 11.1% 为高危人群和极高危患者, LDL-C 达标率分别为 25%、7%^[8-9]; 一项纳入 9 944 例 ASCVD 患者的随访研究提示约 26% 为超高危患者, LDL-C 达标率仅为 13%^[10]。另一项研究显示, 全国 104 516 例急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 住院患者中约 3/4 为超高危患者, 其中 93.4% 的超高危患者入院时 LDL-C 水平高于 1.4 mmol/L, 即使在已使用降脂药的患者中也有 88.6% 未达到目标值^[11]。我国缺血性脑卒中患者 LDL-C 达标率也同样较低。CHEER 研究显示, 缺血性脑卒中发病后 6~12 个月的患者近 80.0% 接受了降脂治疗, 其中 97.6% 使用他汀类药物且以中等强度

他汀类药物为主, 但 LDL-C 达标率 (<1.8 mmol/L) 仅为 27.4%^[12]。

1.2 对联合降脂的临床需求

《中国血脂管理指南 (2023 年)》将 LDL-C 作为降脂治疗主要目标, 推荐极高危 ASCVD 患者 LDL-C < 1.8 mmol/L 且较基线降幅 > 50%, 超高危 ASCVD 患者 LDL-C < 1.4 mmol/L 且较基线降幅 > 50%^[13]。一项一级预防随机对照试验事后分析显示, LDL-C 降低百分比与心血管事件风险降低程度相关, 对他汀类药物治疗后 LDL-C 较基线降幅为 0%、0%~50% 和 ≥ 50% 的患者进行比较, 主要终点事件发生率分别为 9.2/1 000 人年、6.7/1 000 人年和 4.8/1 000 人年^[14]。二级预防临床试验的 Meta 分析显示, 他汀类药物治疗后 LDL-C < 1.8 mmol/L 的患者, LDL-C 降幅 >50% 可进一步降低 ASCVD 风险^[14-15]。此外, LDL-C 降幅 >50% 对斑块也有积极影响^[14, 16-17]。Meta 分析显示 LDL-C 较基线降幅与动脉粥样硬化体积百分比变化呈线性相关 ($P=0.002$)^[16]。REVERSAL 研究显示, 当 LDL-C 降幅超过 50% 时, 不同他汀类药物治疗的患者其斑块均保持稳定或出现逆转^[16]。

CHILLAS 研究显示他汀类药物剂量加倍, 即使 LDL-C 降低 5.6%, 心血管事件并无进一步降低, 但不良反应增加, 如肝功能损害、肌病及新发糖尿病等^[18]。我国人群对大剂量他汀类药物的耐受性较欧美人群差, 因此《中国血脂管理指南 (2023 年)》推荐起始使用中等强度他汀类药物。然而中等强度他汀类药物预计的 LDL-C 平均降幅为 25%~50%, 无法达到指南推荐的 >50% 的降幅。对中国 PEACE MPP 人口队列 (2015~2020 年) 数据中的 ASCVD 患者模拟使用中等强度阿托伐他汀 (20 mg, 每日 1 次) 治疗, 超过 99% 的低危或中危人群 LDL-C 达标, 但 11.3% 的高危人群和 24.5% 的 ASCVD 患者仍需联用非他汀类药物治疗^[19]。

因此, 国内外血脂管理指南明确将降脂药物联合应用作为血脂异常干预重要策略, 以实现 LDL-C 的绝对水平及较基线降幅 >50% 的双达标, 以有效降低 ASCVD 风险^[13, 20-22]。然而, 医疗实践中降胆固醇联合治疗依从性不佳的情况非常普遍^[23], SPC 更有利于患者治疗依从性的提高。

2 联合降脂治疗中 SPC 的优势

SPC 是指将 ≥ 2 种不同药理作用机制的药物活性成分以固定剂量组合成一片药物的复合制剂, 也称固定剂量复方制剂 (fixed-dose combination,

FDC), 并需进行药代学及药效学研究、临床确证性研究及长期应用安全性研究^[24]。SPC 为联合降脂治疗提供了新的治疗选择, 除具有 FCT 的机制协同、安全性良好等优势以外, 还可减轻药片负担并提高用药依从性, 继而带来更多临床获益如提高血脂达标率、降低主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular event, MACE) 并提高成本效益。

要点

(1) 他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 可同时抑制胆固醇的合成与吸收, 机制协同且安全性良好。

(2) 他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 可减少患者药片负担, 改善用药体验并提高治疗依从性。

(3) 他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 可通过治疗依从性的提高, 进一步提高血脂达标率、降低 MACE 并提高成本效益。

2.1 机制协同且安全性良好

他汀类药物与胆固醇吸收抑制剂在降胆固醇机制方面具有协同互补作用。机体胆固醇的生物合成和肠道吸收对于维持肝脏的胆固醇储量, 以及体内胆固醇来源的稳态平衡至关重要: 虽然他汀类药物通过竞争性抑制胆固醇合成限速酶 3-羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶活性减少胆固醇的合成, 但是会代偿性增加胆固醇吸收; 而胆固醇吸收抑制剂虽然可通过与尼曼匹克 (Niemann-Pick) C1 相互作用抑制饮食和胆汁胆固醇在肠道的吸收, 但是会促使胆固醇合成出现代偿性上调^[25]。因此这两类药物联合使用可同时抑制胆固醇的合成与吸收, 较他汀类药物单药治疗可进一步降低 LDL-C 水平约 15%~23%, 且不增加不良反应^[26-27]。此外, 部分研究显示胆固醇吸收抑制剂可抵消他汀类药物相关的前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 水平代偿性升高, 协同降低机体炎症水平^[28-30]。

他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂联合使用不存在药代动力学相互作用^[31-32]。研究数据证实, 辛伐他汀 / 依折麦布 SPC (20 mg/10 mg) 与相应剂量的 FCT 生物等效^[33]; 阿托伐他汀 / 依折麦布 SPC (20 mg/10 mg、40 mg/10 mg) 除了阿托伐他汀最大血药浓度 (maximum concentration, C_{max}) 略低外, 也与相应剂量的 FCT 生物等效, 且两者降脂效果相当^[34-35]; 瑞舒伐他汀、游离依折麦布和总依折麦布的药物代

谢不受瑞舒伐他汀和依折麦布同时给药的影响, 瑞舒伐他汀 / 依折麦布 SPC (10 mg/10 mg) 与相应剂量 FCT 具有生物等效性^[31]。SPC 可采用单片压缩、双层压缩、胶囊或其他形式, 其中双层压缩片剂制工艺可以实现两种活性成分有效隔离、减少两种药物相互干扰; 此外, 瑞舒伐他汀依折麦布片中瑞舒伐他汀层因不含碱性赋形剂, 可减少胃黏膜损伤风险, 而依折麦布层严格控制辅料成分及含量, 确保依折麦布稳定溶出^[36-37]。

2.2 减轻药片负担并提高用药依从性

血脂异常患者常合并其他危险因素 (如高血压、糖尿病等), 随着合并用药数量增加, 患者治疗依从性显著降低, 心血管事件风险随之增加^[38]。相较于每日口服他汀类药物和胆固醇吸收抑制剂各 1 片, 他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC (每日 1 次, 每次 1 片) 可减少患者服药数量。研究显示, 无论性别、年龄、临床特征如何, 他汀类药物 / 依折麦布 SPC 依从性均优于他汀类药物、依折麦布 FCT^[39]。同时, SPC 药片较常规药片体积更小, 易于吞服, 简化治疗方案的同时, 改善了患者用药体验。

2.3 因依从性提高而带来更多临床获益

大多数情况下, 即使药物疗效及安全性已在临床研究中得到验证, 但真实世界中的治疗效果却因依从性等问题而存在差异^[40]。良好的依从性, 可提高血脂长期稳定达标率、更显著降低 MACE 并提高成本效益。研究显示, 相较于他汀类药物、依折麦布 FCT, 既往接受过他汀类药物治疗的极高危患者经他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 治疗 LDL-C 水平降幅更大, LDL-C 达标率更高^[41]。真实世界研究数据显示, 瑞舒伐他汀 / 依折麦布 (10 mg/10 mg) SPC 与 FCT 相比可提高 2 倍用药依从性并降低 42% 的 MACE 风险^[42]。SPC 相较于 FCT 费用更低, 相较于单药具有更高的成本效益 (增量成本效益比为 47 102.99 元 / 质量调整生命年, 该数值小于 2017 年我国人均国内生产总值 59 660 元 / 质量调整生命年)^[43], 主要源于其更低的治疗费用以及因依从性提高而带来的 MACE 减少相关的直接及间接成本降低^[44]。

3 中等强度他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 临床研究

临床研究和真实世界数据均提示, 他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 降脂疗效可靠, 具有心脑血管获益, 且不增加不良反应风险。近年来, SPC 在降胆固醇、心脑血管事件获益及安全性方面积累了大量循证医学证据。

要点

(1) 中等强度他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 起始使用可使 LDL-C 降幅超过 50%，相较于中等强度他汀类单药可进一步降低 LDL-C。

(2) 中等强度他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 心脑血管事件获益优于中等强度他汀类单药治疗，且与高强度他汀类药物相似。

(3) 中等强度他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 安全性优于加倍剂量他汀类药物，与同等强度他汀类药物相似。

3.1 降 LDL-C 疗效

他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂起始使用可使 LDL-C 降幅超过 50%：辛伐他汀 / 依折麦布 SPC (20 mg/10 mg) LDL-C 降幅为 52.0%^[45]、瑞舒伐他汀 / 依折麦布 (10 mg/10 mg) SPC 为 57.5%^[46]、阿托伐他汀 / 依折麦布 SPC (10 mg/10 mg、20 mg/10 mg) 为 53.0%~54.0%^[47]、匹伐他汀 / 依折麦布 SPC (2 mg/10 mg、4 mg/10 mg) 为 51.4%~57.8%^[48-50]。相较于中等强度他汀类单药治疗，他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 可进一步降低 LDL-C 水平，提高达标率。Ⅲ期研究结果显示，瑞舒伐他汀单药治疗不达标的原发性高胆固醇血症患者经瑞舒伐他汀 / 依折麦布 SPC (10 mg/10 mg) 治疗，LDL-C 水平可进一步降低 27.02% ($P<0.001$)^[51]；阿托伐他汀单药治疗不达标的原发性高胆固醇血症患者经阿托伐他汀 / 依折麦布 SPC (10 mg/10 mg、20 mg/10 mg) 治疗 LDL-C 水平也可进一步降低 (分别为 24.8%、24.6%； P 均 <0.001)^[52]。

3.2 心脑血管事件获益

中等强度他汀类药物 / 依折麦布 SPC 心脑血管事件获益优于同等强度他汀类单药治疗，且与高强度他汀类药物相似。IMPROVE-IT 研究证实相较于辛伐他汀 40 mg，辛伐他汀 / 依折麦布 SPC (40 mg/10 mg) 可使 ACS 患者主要终点事件相对风险降低 6.4%^[3]。对有脑卒中史的 ACS 患者亚组分析发现，辛伐他汀 / 依折麦布 SPC 治疗相较于辛伐他汀单药治疗可降低全因脑卒中绝对风险 8.6%、缺血性脑卒中绝对风险 7.6%^[53]。RACING 研究显示，瑞舒伐他汀 / 依折麦布 SPC (10 mg/10 mg) 治疗 3 年内心血管死亡、主要心血管事件或非致死性脑卒中的发生率非劣于高强度瑞舒伐他汀，事后分析发现在经皮冠状动脉介入治疗患者、 ≥ 75 岁老年人以及糖尿病患者中得到了相似结果^[4, 54-56]。

3.3 安全性

他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 可降低他汀类药物使用剂量，减少剂量加倍带来的不良反应，安全性与同等强度他汀类单药相当。RACING 研究证实起始经瑞舒伐他汀 / 依折麦布 SPC (10 mg/10 mg) 治疗组中因不耐受而出现停药减药的患者比例显著低于加倍剂量瑞舒伐他汀单药组^[4]。Ⅲ期临床研究显示，瑞舒伐他汀 / 依折麦布 SPC (10 mg/10 mg) 治疗期间，未报告非预期安全性事件，且治疗相关的任何不良事件发生例数及发生率均低于加倍剂量瑞舒伐他汀单药组^[51]。另一项Ⅲ期临床研究结果显示，阿托伐他汀 / 依折麦布 SPC (10 mg/10 mg、20 mg/10 mg) 治疗与加倍剂量的阿托伐他汀单药安全性相当^[52]。IMPROVE-IT 研究显示 ACS 患者经辛伐他汀 / 依折麦布 SPC (40 mg/10 mg) 治疗后癌症、肌肉等不良事件发生率与中等强度辛伐他汀治疗差异无统计学意义^[3]。ROZEL 研究显示，瑞舒伐他汀 / 依折麦布 SPC (10 mg/10 mg) 与中等强度瑞舒伐他汀单药报告的不良事件发生率相似^[57]。匹伐他汀 / 依折麦布 SPC (2 mg/10 mg、4 mg/10 mg) Ⅲ期临床研究数据显示，其不良事件和药物不良反应的发生率相较于中等强度匹伐他汀单药治疗差异均无统计学意义^[48]。

4 中等强度他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 使用建议

要点

(1) 为使 LDL-C 较基线降幅 $>50\%$ ，极高危、超高危 ASCVD 患者建议起始使用中等强度他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂或中等强度他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC，考虑到 SPC 较 FCT 的临床优势，优先推荐使用 SPC。

(2) 糖尿病患者、高血压患者、慢性肾脏病 (CKD) 患者、脑卒中患者、10 岁以上儿童及青少年家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 患者以及 ≥ 75 岁老年 ASCVD 患者可选择中等强度他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 治疗。

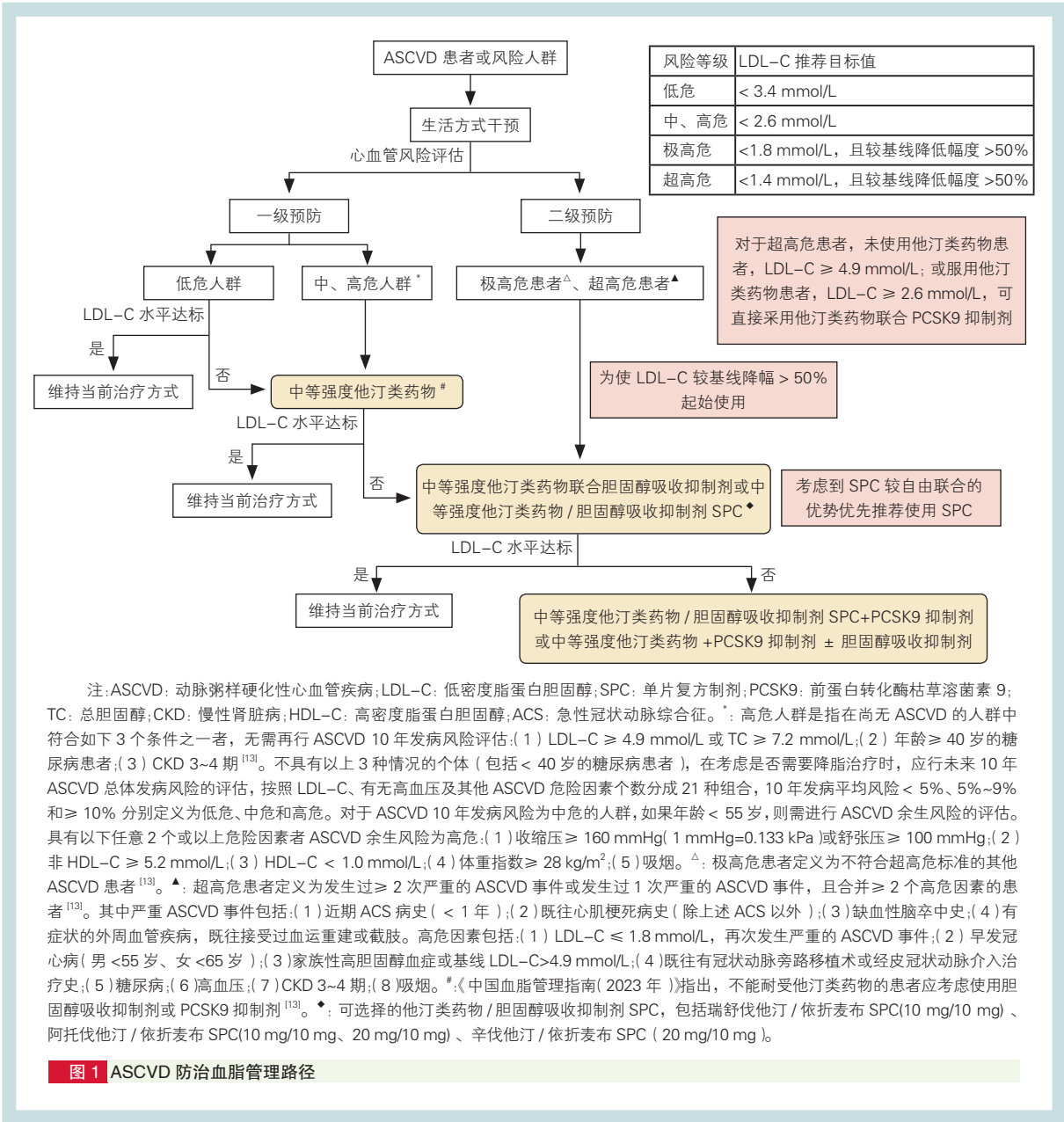
(3) 中等强度他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 治疗期间应定期监测并及时识别、处理相关不良反应。

4.1 适用人群

中等强度他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 的适应证和禁忌证与组成该 SPC 的他汀类药物及胆

固醇吸收抑制剂相同。可用于 ASCVD 的一、二级预防,需先进行 ASCVD 总体风险评估和危险分层,同时结合患者基线 LDL-C 水平及需要降低的幅度进行药物选择。对于一级预防,他汀类药物不能达标时,建议选择中等强度他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 作为降脂治疗的基础。对于二级预防,为使 LDL-C 较基线降幅 > 50%, 建议起始使用中等强度他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 治

疗。对于上述 SPC 治疗 LDL-C 仍未达标患者,考虑联合 PCSK9 抑制剂。对于超高危预计不达标患者,建议起始使用他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂。此外,对于既往使用高强度他汀类药物治疗的患者,从长期安全性角度考虑,建议调整为中等强度他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC。如 LDL-C 仍未达标,考虑联合 PCSK9 抑制剂。具体可参考以下血脂管理路径(图 1)。



4.2 特殊人群

4.2.1 糖尿病患者

我国约 67.1% 的 2 型糖尿病患者合并血脂异

常, 其中约 55.9% 接受降脂治疗, 但仅 39.4% 的患者 LDL-C 水平 ≤ 2.60 mmol/L^[58-59]。建议合并至少 1 种 ASCVD 风险的糖尿病患者 (40~75 岁) LDL-C

目标值为 <1.8 mmol/L 且较基线降幅 $\geq 50\%$, 合并 ASCVD 的糖尿病患者 LDL-C 目标值为 < 1.4 mmol/L 且较基线降幅 $\geq 50\%$ ^[60]。RACING 研究糖尿病亚组证实, 瑞舒伐他汀 / 依折麦布 SPC (10 mg/10 mg) 治疗相较于高强度瑞舒伐他汀可显著提高糖尿病患者长期血脂达标率(随访 1、2、3 年 LDL-C < 70 mg/dl 的患者比例分别为 81.0% vs. 64.1%、83.1% vs. 70.0%、79.9% vs. 66.8%, P 均 <0.0001), 减少因不耐受而停药的患者比例, 并可见主要终点事件发生率呈下降趋势^[56]。IMPROVE-IT 研究中经辛伐他汀 / 依折麦布 SPC (40 mg/10 mg) 治疗后糖尿病患者相较于非糖尿病患者主要终点事件风险降低更为显著 ($P=0.023$), 其中心肌梗死风险降低 24%, 缺血性脑卒中风险降低 39%^[61]。糖尿病患者需长期降胆固醇治疗, 但不依从用药占据治疗失败的 30%~50%, 并导致各种不良后果, 包括增加住院率和医疗费用等^[62]。建议糖尿病患者选择中等强度他汀类药物为基础降脂治疗, 若 LDL-C 不达标可选择中等强度他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 或他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂。

4.2.2 高血压患者

我国高血压人群中, 80%~90% 伴有一种或多种 ASCVD 危险因素, 高胆固醇血症是高血压患者最常见的并存 CVD 危险因素^[63]。应根据危险分层, 确定高血压患者对应的 LDL-C 目标值, 予以积极降胆固醇治疗。对于需要联合降脂治疗的高血压患者可选择他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 或他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂。

4.2.3 CKD 患者

CKD 已成为全球危害人类健康的重要公共卫生问题, 我国成人 CKD 患者合并血脂异常的患病率为 50.5%^[64]。CKD 3~4 期患者可直接归于 ASCVD 高危人群, LDL-C 降脂目标值为 < 2.6 mmol/L。SHARP 研究显示, CKD 患者经辛伐他汀 / 依折麦布 SPC 治疗较安慰剂首次严重动脉粥样硬化性事件发生率显著减少 17%^[65]。对于非透析依赖的 CKD 3~5 期患者, 建议使用他汀类药物或他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 降低 LDL-C; 对于已接受他汀类药物或他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 的 ASCVD 合并 CKD 3~5 期患者, 开始接受透析治疗时可考虑继续使用这些药物; 对于依赖透析的非 ASCVD 患者, 不建议使用他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC^[13]。

4.2.4 脑卒中患者

我国脑卒中发病率仍在持续上升, 每年新发

病例占全球的四分之一^[66]。降低 LDL-C 水平可减少缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 复发和患者死亡风险^[67]。目前我国脑卒中患者 LDL-C 达标率仍堪忧, 接受降脂治疗的患者中, 近 73% 未达到指南推荐标准^[12]。对于非心源性缺血性脑卒中或 TIA 患者 LDL-C 目标值为 < 1.8 mmol/L, 当合并明确冠状动脉疾病或外周血管疾病时, 建议 LDL-C < 1.4 mmol/L^[13]。研究显示缺血性脑卒中患者经瑞舒伐他汀 / 依折麦布 SPC (10 mg/10 mg) 治疗 LDL-C 较基线下降 $\geq 50\%$ 患者比例显著高于瑞舒伐他汀 (20 mg) (72.5% vs. 57.6%, $P=0.0003$)^[68]。IMPROVE-IT 研究证实, 相较于中等强度辛伐他汀单药, 有脑卒中史的 ACS 患者经辛伐他汀 / 依折麦布 SPC (40 mg/10 mg) 治疗后可显著降低其全因脑卒中相对风险 40% 及缺血性脑卒中相对风险 48%^[53]。对于非心源性缺血性脑卒中或 TIA 患者, 《中国脑血管病临床管理指南 (第 2 版)》推荐给予高强度他汀类药物治疗, 基于中等强度他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 较高强度他汀类药物的优势, 可考虑选择他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC, 对于 LDL-C 不达标者可加用 PCSK9 抑制剂^[13, 66]。

4.2.5 ≥ 75 岁老年 ASCVD 患者

ASCVD 是老年人致死、致残的主要疾病, 患病率和死亡率随增龄增加。我国一项大样本随访研究数据显示, ≥ 75 岁人群中 LDL-C 水平每升高 1 个标准差, CVD 风险增加 10%、急性心肌梗死风险增加 21%、全因死亡风险增加 4%^[69]。RACING 研究证实 ≥ 75 岁 ASCVD 患者经瑞舒伐他汀 / 依折麦布 SPC (10 mg/10 mg) 与高强度瑞舒伐他汀治疗的主要终点的发生率差异无统计学意义 ($P=0.581$)^[55]。IMPROVE-IT 研究数据显示, ≥ 75 岁老年 ACS 患者经辛伐他汀 / 依折麦布 SPC (40 mg/10 mg) 治疗较辛伐他汀单药可降低 20% 心血管事件发生风险, 且绝对风险降幅大于 < 75 岁患者^[70]。对于 ≥ 75 岁人群, 如存在潜在药物相互作用或肾功能损害, 建议从低剂量他汀类药物开始, 不能达标者可考虑联合胆固醇吸收抑制剂, 如无明显不良反应, 考虑到 ≥ 75 岁老年人常共患其他疾病, 为提高依从性, 此时可选择他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 或他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂治疗^[13, 71]。

4.2.6 儿童及青少年

我国儿童及青少年血脂异常患病率为 20.6%^[72]。

儿童及青少年 FH 患者 LDL-C 目标值, 建议不伴 ASCVD 者 < 3.5 mmol/L 或较基线降幅 $\geq 50\%$; 伴亚临床 ASCVD 应 < 2.6 mmol/L 且较基线降幅 $\geq 50\%$; 伴临床 ASCVD 应 < 1.8 mmol/L 且较基线降幅 $\geq 50\%$ ^[13]。杂合子型家族性高胆固醇血症 (HeFH) 儿童经生活方式干预后两次 LDL-C ≥ 4.7 mmol/L, 建议启动他汀类药物 (≥ 8 岁), 他汀类药物治疗后仍 ≥ 4.0 mmol/L 可联合胆固醇吸收抑制剂 (≥ 10 岁); 纯合子型家族性高胆固醇血症 (HoFH) 儿童确诊后应尽早启动他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂治疗 (最好 2 岁前)^[13]。为提高依从性, 选择他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂治疗的患者可替换为他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC。

4.2.7 妊娠及哺乳期女性

他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 禁用于妊娠期和哺乳期, 有生育能力的女性使用时应采取适当的避孕措施^[71]。

4.3 用法用量

人体胆固醇合成具有昼夜规律性, 午夜达高峰, 半衰期较短的辛伐他汀晚上服用可达最佳降脂效果, 但瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、依折麦布因半衰期较长, 在一天内任意时间服用, 均不影响其总降胆固醇效果^[73-74]。研究数据显示, 瑞舒伐他汀 / 依折麦布 SPC (10 mg/10 mg) 有效成分瑞舒伐他汀及依折麦布在早晨或晚上服用, 空腹或与食物同服, 降脂效果均无差异^[75-76]。他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 使用时不建议掰片, 因掰片可能影响药物稳定性。当需与其他药物联用时, SPC 降脂效果与相同剂量的 FCT 生物等效。

(1) 辛伐他汀 / 依折麦布 SPC (20 mg/10 mg): 口服, 每日 1 次, 晚上服用, 可空腹或与食物同时服用。(2) 瑞舒伐他汀 / 依折麦布 SPC (10 mg/10 mg): 口服, 可在一天中的任意时间给药, 可空腹或进食时候服用。(3) 阿托伐他汀 / 依折麦布 SPC (10 mg/10 mg、20 mg/10 mg): 口服, 可在一天中的任意时间给药, 可空腹或进食时候服用; 对于高胆固醇血症患者, 推荐起始剂量为 10 mg/10 mg 或 20 mg/10 mg, 每日 1 次。采用 4 周或更长的时间间隔, 对剂量进行个体化调整; 对于 HoFH 患者的剂量范围是每日 10 mg/10 mg 至 20 mg/10 mg。

4.4 治疗过程中的监测

尽管他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 安全性和耐受性好, 但仍应定期监测、及时识别并处理相关不良反应。其临床使用监测及注意事项应与使

用他汀类药物时一致。

对于起始使用 SPC 的患者, 建议 4~6 周后复查血脂及安全性指标, 包括肝肾功能、肌酸激酶 (creatine kinase, CK) 等, 如血脂参数能达到目标值且无药物相关不良反应, 可调整为 3~6 个月复查 1 次; 对于起始使用 FCT 的患者, 同样建议 4~6 周后复查血脂及安全性指标, 若血脂参数达标且无不良反应可替换为 SPC, 后续调整为 3~6 个月监测。

当发生不良反应时, 应判断不良反应的严重程度并选择合适的处理措施: (1) 停用 SPC; (2) 单用胆固醇吸收抑制剂; (3) 换用小剂量他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC; (4) 调整为其他类型他汀类药物和胆固醇吸收抑制剂 FCT, 并调整剂量; (5) 其他类型的联合降脂治疗。

4.4.1 肌肉不良反应及处理

他汀类药物相关肌肉不良反应主要包括肌痛、肌炎、肌病以及横纹肌溶解^[13]。他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 肌肉不良反应发生情况如下: 肌痛 (常见, $\geq 1/100 \sim < 1/10$)、肌病 (不常见, $\geq 1/1\,000 \sim < 1/100$)、横纹肌溶解 (罕见, $\geq 1/10\,000 \sim < 1/1\,000$)^[52, 57]。

临床处理: (1) 当服用他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 期间出现肌肉不适和 (或) 无力伴或不伴 CK 升高, 均需首先查明并纠正导致上述情形的其他原因, 如临床考虑确为他汀类药物相关肌肉症状, 需进行相应处理。(2) 当 CK $< 4 \times$ 正常值上限 (upper limit of normal, ULN), 如无症状, 可考虑继续 SPC 治疗并密切监测; 如伴有症状, 则停用 SPC, 监测症状和 CK 水平, 待症状消失且 CK 恢复正常后可考虑重启, 但建议换用另外一种代谢途径的他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC。(3) 当 CK $> 4 \times$ ULN, 建议停用 SPC, 并密切监测症状及 CK 水平; (4) 如 CK $> 10 \times$ ULN, 则需警惕横纹肌溶解可能, 需检测有无血红蛋白尿及肾功能损伤, 并立即停用 SPC 并给予水化治疗, 连续监测 CK 至正常水平。

4.4.2 肝脏不良反应及处理

肝酶异常主要表现为转氨酶升高。辛伐他汀 / 依折麦布 SPC 治疗后丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和 (或) 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高较常见 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 瑞舒伐他汀 / 依折麦布 SPC、阿托伐他汀 / 依折麦布 SPC 不常见 ($\geq 1/1\,000 \sim < 1/100$)^[33-34, 71]。

临床处理: (1) 服用他汀类药物 / 胆固醇吸收抑制剂 SPC 期间出现肝酶异常, 首先需查明并纠正引

起肝酶异常的其他原因,如由 SPC 引起,临床处理中需采取个体化原则。(2) ALT 和(或) AST 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 及合并胆红素升高患者,应先停用 SPC;之后换用小剂量他汀类药物组分的 SPC,或调整为其他类型他汀类药物和胆固醇吸收抑制剂 FCT,并结合实际情况调整剂量。(3) ALT 和(或) AST 升高 $< 3 \times \text{ULN}$ 的患者,可继续观察,或换用小剂量他汀类药物组分的 SPC,或换用另一种代谢途径的他汀类药物/胆固醇吸收抑制剂 SPC,或其他类型的联合降脂治疗。部分患者经此处理转氨酶可恢复正常。(4)若症状消除且 ALT 和 AST 水平恢复正常,可考虑重新给予 SPC。(5)如未明确肝功能受损病因,切勿重新开始 SPC 治疗。(6)失代偿性肝硬化及急性肝功能衰竭是他汀类药物/胆固醇吸收抑制剂 SPC 应用禁忌。

4.4.3 肾脏不良反应及处理

他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂无明显肾毒性,不会导致肾功能恶化。他汀类药物可导致一过性蛋白尿,可能与肾小管重吸收减少相关^[71]。CKD 患者是他汀类药物引起肌病的高危人群,尤其是在肾功能进行性减退或估算肾小球滤过率(eGFR) $< 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时,发病风险与他汀类药物剂量密切相关,应避免大剂量应用^[13]。此外肾损伤病史可能是发展为横纹肌溶解症的危险因素,应更密切地监测。阿托伐他汀/依折麦布 SPC 用于肾损伤患者时无需调整剂量;辛伐他汀/依折麦布 SPC 用于轻度肾功能不全患者 [$\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 时无需调整剂量,用于 CKD 和 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者时,给药剂量为 20 mg/10 mg;瑞舒伐他汀/依折麦布 SPC 用于轻度和中度肾损伤患者时无需剂量调整^[52, 57]。

临床处理:建议在开始治疗前评估肾功能(如 eGFR);治疗时若血清肌酐升高,而无横纹肌溶解征象,一般不需中断治疗;治疗时意外出现蛋白尿,也不需停药或中断治疗,应寻找原因、并酌情调整剂量^[77]。

4.4.4 药物相互作用

在应用他汀类药物/胆固醇吸收抑制剂 SPC 期间,需关注与其他药物间的相互作用。他汀类药物与贝特类药物、环孢菌素联合给药时可增加肌病/横纹肌溶解症罹患风险,应避免与吉非贝齐、环孢菌素联合使用。当与非诺贝特联用时,他汀类药物/胆固醇吸收抑制剂 SPC 及非诺贝特应错开时间顿服,并密切监测症状及 CK 水平。辛伐他汀、阿托伐他汀主要通过代谢酶系-细胞色素(cytochrome,

CY) P450 中的 CYP3A4 代谢,因此这两种他汀类药物/依折麦布 SPC 应避免与强 CYP3A4 抑制剂[如伊曲康唑、酮康唑、泊沙康唑、伏立康唑、人类免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制剂、波普瑞韦、红霉素、克拉霉素、泰利霉素和奈法唑酮等药物]联合应用。瑞舒伐他汀不经 CYP3A4 酶系代谢,因此瑞舒伐他汀/依折麦布 SPC 与经过该酶系代谢的药物无显著相互作用。在临床中,应尽可能查阅所有合并使用药物的处方信息,以获得有关其与不同种类他汀类药物/胆固醇吸收抑制剂 SPC 的潜在相互作用和(或)造成酶或转运蛋白改变的可能性及可能的剂量和方案调整的更多信息。

5 总结及展望

有效的血脂管理可显著降低 ASCVD 疾病负担,但目前我国 ASCVD 风险人群及患者降脂达标率均处于较低水平。降脂药物联合应用是血脂异常干预策略的基本趋势。SPC 简化了治疗方案,具有减轻药片负担、提高治疗依从性、降低心脑血管事件风险等优势,可助力于血脂水平长期稳定达标。SPC 符合中国血脂管理临床实践及中国血脂指南推荐的基本原则,应被更多的临床医生所知晓。本共识重点阐述了我国目前临床可用的降脂 SPC 即他汀类药物/胆固醇吸收抑制剂 SPC 的临床研究及使用建议,未来随着其他类型 SPC 的临床运用进展,共识也会及时更新,以推动 SPC 在基层的规范应用。

共识制订专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈会生(中国人民解放军北部战区总医院),陈纪言(广东省人民医院),陈韵岱(中国人民解放军总医院),陈桢玥(上海交通大学医学院附属瑞金医院),丛洪良(天津市胸科医院),傅国胜(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),葛均波(复旦大学附属中山医院),贺勇(四川大学华西医院),侯爱洁(辽宁省人民医院),黄恺(华中科技大学同济医学院附属协和医院),霍勇(北京大学第一医院),李建军(中国医学科学院阜外医院),李勇(复旦大学附属华山医院),李子孝(首都医科大学附属北京天坛医院),廉哲勋(青岛大学附属医院),林阳(首都医科大学附属北京安贞医院),刘宇扬(首都医科大学附属北京安贞医院),马根山(东南大学附属中大医院),彭道泉(中南大学湘雅二医院),钱菊英(复旦大学附属中山医院),邱春光(郑州大学第一附属医院),苏晞(武汉亚心总医院),汪芳(北京医院),王焱(厦门大学附属心血管病医院),王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院),王箴(复旦大学附属中山医院),翁建平(安徽省立医院),吴波(四川大学华西医院),吴永健(中国医学科学院阜外医院),徐标(南京大学医学院附属鼓楼医院),徐亚伟(上海市第十人民医院),徐运(南京大学医学院附属鼓楼医院),杨靖(上海徐汇区中心医院),叶平(中国人民解放军总医院第二医学中心),于

波(哈尔滨医科大学附属第二医院),袁祖贻(西安交通大学医学院第一附属医院),张澄(山东大学齐鲁医院),赵冬(首都医科大学附属北京安贞医院),周玉杰(首都医科大学附属北京安贞医院),祝烨(四川大学华西医院)

执笔专家: 赵冬(首都医科大学附属北京安贞医院),陈桢玥(上海交通大学医学院附属瑞金医院),王箴(复旦大学附属中山医院),彭道泉(中南大学湘雅二医院)

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 赵冬. 中国人群血脂异常流行趋势和治疗控制现状 [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(5): 341-343. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 0253-3758.2019.05.002.

[2] Zhao D, Liu J, Wang M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. Nat Rev Cardiol, 2019 16(4): 203-212. DOI: 10.1038/s41569-018-0119-4.

[3] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2015, 372(25): 2387-2397. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489.

[4] Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2022, 400(10349): 380-390. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00916-3.

[5] Wu NQ, Guo YL, Zhu CG, et al. Comparison of statin plus ezetimibe with double-dose statin on lipid profiles and inflammation markers[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 265. DOI: 10.1186/s12944-018-0909-z.

[6] Ran D, Nie H J, Gao YL, et al. A randomized, controlled comparison of different intensive lipid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS): ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin[J]. Int J Cardiol, 2017, 235: 49-55. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.099.

[7] Ferri N, Ruscica M, Santos RD, et al. Fixed combination for the treatment of dyslipidaemia[J]. Curr Atheroscler Rep, 2023, 25(10): 691-699. DOI: 10.1007/s11883-023-01142-x.

[8] Zhang M, Deng Q, Wang L, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: a nationally representative survey of 163,641 adults[J]. Int J Cardiol, 2018, 260: 196-203. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.12.069.

[9] 赵冬. 新中国成立 70 年来我国人群血脂流行病学研究回顾与进展 [J]. 中国医药, 2019, 14(10): 1441-1444. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.10.001.

[10] Li S, Liu HH, Guo YL, et al. Improvement of evaluation in Chinese patients with atherosclerotic cardiovascular disease using the very-high-risk refinement: a population-based study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2021, 17: 100286. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100286.

[11] 曾雨虹, 刘静, 刘军, 等. 超高危 ASCVD 患者的界定标准对住院 ACS 患者降脂治疗需求的影响 [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(12): 1039-1046. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200710-00549.

[12] Wang CJ, Wang YL, Li ZX, et al. The management of LDL cholesterol and predictors of goal achievement in stroke patients in China: a cross-sectional study[J]. CNS Neurosci Ther, 2016, 22(7):

577-583. DOI: 10.1111/cns.12543.

[13] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237-271. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.03.001.

[14] Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents[J]. Eur Heart J, 2016, 37(17): 1373-1379. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw046.

[15] Bangalore S, Fayyad R, Kastelein JJ, et al. 2013 cholesterol guidelines revisited: percent LDL cholesterol reduction or attained LDL cholesterol level or both for prognosis?[J]. Am J Med, 2016, 129(4): 384-391. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.10.024.

[16] Masson W, Siniawski D, Lobo M, et al. Association between LDL-C, Non HDL-C, and apolipoprotein B levels with coronary plaque regression[J]. Arq Bras Cardiol, 2015, 105(1): 11-19. DOI: 10.5935/abc.20150050.

[17] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2004, 291(9): 1071-1080. DOI: 10.1001/jama.291.9.1071.

[18] Zhao SP, Yu BL, Peng DQ, et al. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: results of the CHILLAS trial[J]. Atherosclerosis, 2014, 233(2): 707-712. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.003.

[19] Lu Y, Zhang H, Lu J, et al. Prevalence of dyslipidemia and availability of lipid-lowering medications among primary health care settings in China[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(9): e2127573. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.27573.

[20] Banach M, Penson PE, Vrablik M, et al. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: a position paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP) [J]. Pharmacol Res, 2021, 166: 105499. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105499.

[21] Averna M, Banach M, Bruckert E, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: a statement from a European Atherosclerosis Society Task Force[J]. Atherosclerosis, 2021, 325: 99-109. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039.

[22] Krychtiuk KA, Ahrens I, Drexel H, et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2022, 11(12): 939-949. DOI: 10.1093/ehjacc/zuac123.

[23] Xing Y, Liu J, Hao Y, et al. Prehospital statin use and low-density lipoprotein cholesterol levels at admission in acute coronary syndrome patients with history of myocardial infarction or revascularization: findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China (CCC) project[J]. Am Heart J, 2019, 212: 120-128. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.02.019.

[24] 单片固定剂量复方制剂在心血管疾病防控中应用的中国专家共识工作组. 单片固定剂量复方制剂在心血管疾病防控中应用的中国专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(9): 901-910. DOI: 10.3969/

- j.issn.1000-3614.2023.09.002.
- [25] 中国胆固醇教育计划专家委员会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会, 等. 选择性胆固醇吸收抑制剂临床应用中国专家共识 (2015)[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 394-398. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.05.004.
- [26] Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2): 251-261. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016.
- [27] Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the "high-intensity cholesterol-lowering therapy" strategy replace the "high-intensity statin therapy"?[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(1): 161-162. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.002.
- [28] Mostafa AS, Sadat BL, MalekAhmadi M, et al. The effect of combination therapy with statins and ezetimibe on proinflammatory cytokines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt B): 109477. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109477.
- [29] Fazio S. The role of PCSK9 in intestinal lipoprotein metabolism: synergism of statin and ezetimibe[J]. *Atheroscler Suppl*, 2015, 17: 23-26. DOI: 10.1016/S1567-5688(15)50006-8.
- [30] Okada K, Iwahashi N, Endo T, et al. Long-term effects of ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 224(2): 454-456. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.036.
- [31] Di Y, Wang Z, Jia C, et al. A bioequivalence study of ezetimibe/rosuvastatin fixed dose combination (10 mg/10 mg) versus the individual formulations taken concomitantly[J]. *Adv Ther*, 2023, 40(5): 2205-2216. DOI: 10.1007/s12325-023-02439-8.
- [32] Wang L, Luan Y, Jia C, et al. Pharmacokinetic interactions and tolerability of rosuvastatin and ezetimibe: a randomized, Phase 1, crossover study in healthy Chinese participants[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2023, 48(1): 51-62. DOI: 10.1007/s13318-022-00798-1.
- [33] Migoya EM, Bergman A, Hreniuk D, et al. Bioequivalence of an ezetimibe/simvastatin combination tablet and coadministration of ezetimibe and simvastatin as separate tablets in healthy subjects[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006, 44(2): 83-92. DOI: 10.5414/cpp44083.
- [34] Vargo R, Adewale A, Behm MO, et al. Prediction of clinical irrelevance of PK differences in atorvastatin using PK/PD models derived from literature-based meta-analyses[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 96(1): 101-109. DOI: 10.1038/clpt.2014.66.
- [35] Bays HE, Chen E, Tomassini JE, et al. Fixed-dose combination ezetimibe+atorvastatin lowers LDL-C equivalent to co-administered components in randomized trials: use of a dose-response model[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2015, 29(2): 209-218. DOI: 10.1111/fcp.12096.
- [36] 赛诺菲. 包含瑞舒伐他汀和依泽替米贝的药物组合物及其制备方法: 中国, 2017800678878[P]. 2019-11-05. <http://epub.cnipa.gov.cn/>.
- [37] 浙江巨泰药业有限公司. 一种依折麦布阿托伐他汀钙片及其制备方法: 中国, 201610240014X[P]. 2016-08-10. <http://epub.cnipa.gov.cn>.
- [38] Fung V, Huang J, Brand R, et al. Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control[J]. *Clin Ther*, 2007, 29(5): 972-984. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.05.010.
- [39] Rea F, Savare L, Corrao G, et al. Adherence to lipid-lowering treatment by single-pill combination of statin and ezetimibe[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(10): 5270-5285. DOI: 10.1007/s12325-021-01892-7.
- [40] Ihm SH, Kim KI, Lee KJ, et al. Interventions for adherence improvement in the primary prevention of cardiovascular diseases: expert consensus statement[J]. *Korean Circ J*, 2022, 52(1): 1-33. DOI: 10.4070/kcj.2021.0226.
- [41] Katzmman JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C[J]. *Clin Res Cardiol*, 2022, 111(3): 243-252. DOI: 10.1007/s00392-020-01740-8.
- [42] Mihail Samnaliev LS, Charlie Nicholls, Garon Genevieve, et al. Persistence, adherence, and low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in a population receiving fixed-dose combination of rosuvastatin/ezetimibe[C]. Hangzhou, 2023. Seventeenth Qianjiang Cardiovascular Disease Conference, Zhejiang Medical Association, 2023: 216-217.
- [43] Yang H, Li N, Zhou Y, et al. Cost-effectiveness analysis of ezetimibe as the add-on treatment to moderate-dose rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin in the secondary prevention of cardiovascular diseases in China: a Markov model analysis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 157-165. DOI: 10.2147/DDDT.S213968.
- [44] Stafylas P, Stamuli E, Karaïskou M, et al. Pcv44 cost analysis of the introduction of a single-pill combination of rosuvastatin and ezetimibe in the greek setting[J]. *Value Health*, 2019, supplement 3(22): s548. DOI: 10.1016/j.jval.2019.09.769.
- [45] Farnier M, Aversa M, Missault L, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - the IN-CROSS study[J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(4): 547-559. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02022.x.
- [46] Yang YJ, Lee SH, Kim BS, et al. Combination therapy of rosuvastatin and ezetimibe in patients with high cardiovascular risk[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(1): 107-117. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.11.014.
- [47] Ballantyne C M, Houri J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial[J]. *Circulation*, 2003, 107(19): 2409-2415. DOI: 10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8.
- [48] Tsujita K, Yokote K, Ako J, et al. Efficacy and safety of pitavastatin/ezetimibe fixed-dose combination vs. pitavastatin: phase III, double-blind randomized controlled trial[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(11): 1580-1600. DOI: 10.5551/jat.64006.
- [49] Ako J, Yokote K, Tsujita K, et al. Long-term efficacy and safety of K-924 pitavastatin/ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia: a phase III, multi-center, open-label trial[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2024, 31(3): 288-305. DOI: 10.5551/jat.64272.
- [50] Chou MT, McGirr A, Jong GP, et al. Effect of IPC111, a fixed-dose combination of pitavastatin and ezetimibe, versus pitavastatin or ezetimibe monotherapy on lipid profiles in patients with hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia: a randomized, double-blind, multicenter, phase III study[J]. *Clin Ther*, 2022, 44(10): 1272-1281. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.08.006.
- [51] Catapano AL, Vrablik M, Karpov Y, et al. A phase 3 randomized controlled

- trial to evaluate efficacy and safety of new-formulation zenon (rosuvastatin/ezetimibe fixed-dose combination) in primary hypercholesterolemia inadequately controlled by statins[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2022, 27: 2080270996. DOI: 10.1177/10742484221138284.
- [52] Qian J, Li Z, Zhang X, et al. Efficacy and tolerability of ezetimibe/atorvastatin fixed-dose combination versus atorvastatin monotherapy in hypercholesterolemia: a phase III, randomized, active-controlled study in Chinese patients[J]. *Clin Ther*, 2022, 44(10): 1282-1296. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.08.013.
- [53] Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [J]. *Circulation*, 2017, 136(25): 2440-2450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029095.
- [54] Park JJ, Lee SJ, Hong BK, et al. Efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy in patients after percutaneous coronary intervention: a post-hoc analysis of the RACING trial[J]. *EclinicalMedicine*, 2023, 58: 101933. DOI: 10.1016/j.eclim.2023.101933.
- [55] Lee SH, Lee YJ, Heo JH, et al. Combination moderate-intensity statin and ezetimibe therapy for elderly patients with atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(14): 1339-1349. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.02.007.
- [56] Lee YJ, Cho JY, You SC, et al. Moderate-intensity statin with ezetimibe vs. high-intensity statin in patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease in the RACING trial[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(11): 972-983. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac709.
- [57] Su Q, Liu Y, Zhang G, et al. Efficacy and safety of single-pill combination of rosuvastatin and ezetimibe in Chinese patients with primary hypercholesterolemia inadequately controlled by statin treatment (ROZEL): a randomized, double-blind, double dummy, active-controlled phase 3 clinical trial[J]. *Adv Ther*, 2023, 40(12): 5285-5299. DOI: 10.1007/s12325-023-02666-z.
- [58] Wang L, Peng W, Zhao Z, et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013-2018[J]. *JAMA*, 2021, 326(24): 2498-2506. DOI: 10.1001/jama.2021.22208.
- [59] Yan L, Xu MT, Yuan L, et al. Prevalence of dyslipidemia and its control in type 2 diabetes: a multicenter study in endocrinology clinics of China[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(1): 150-160. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.10.009.
- [60] 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes-2024[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(Suppl 1): S179-S218. DOI: 10.2337/dc24-S010.
- [61] Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)[J]. *Circulation*, 2018, 137(15): 1571-1582. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950.
- [62] 中华医学会内分泌学分会脂代谢学组. 中国 2 型糖尿病合并血脂异常防治专家共识 (2017 年修订版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(11): 925-936. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.11.004.
- [63] 中华医学会心血管病学分会高血压学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国高血压患者血压血脂综合管理的专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(6): 554-563. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20210202-00128.
- [64] Wang L, Xu X, Zhang M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the Sixth China Chronic Disease and Risk Factor Surveillance[J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(4): 298-310. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.6817.
- [65] Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. 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[J]. *Lancet*, 2011, 377(9784): 2181-2192. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
- [66] 中国卒中学会. 中国脑血管病临床管理指南 (第 2 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 301.
- [67] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(10): 1071-1110. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220714-00548.
- [68] Hong KS, Bang OY, Park JH, et al. Moderate-intensity rosuvastatin plus ezetimibe versus high-intensity rosuvastatin for target low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with recent ischemic stroke: a randomized controlled trial[J]. *J Stroke*, 2023, 25(2): 242-250. DOI: 10.5853/jos.2022.02957.
- [69] Yu J, Liu X, Chen S, et al. Effects of low-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly patients (≥ 75 years old)[J]. *Endocrine*, 2022, 75(2): 418-426. DOI: 10.1007/s12020-021-02870-3.
- [70] Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(9): 846-854. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2306.
- [71] 刘梅林, 张雨濛, 付志方, 等. 老年人血脂异常管理中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(10): 1095-1118. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220407-11251.
- [72] He H, Pan L, Du J, et al. Prevalence of, and biochemical and anthropometric risk factors for, dyslipidemia in children and adolescents aged 7 to 18 years in China: a cross-sectional study[J]. *Am J Hum Biol*, 2019, 31(5): e23286. DOI: 10.1002/ajhb.23286.
- [73] Yoon HS, Kim SH, Kim JK, et al. Comparison of effects of morning versus evening administration of ezetimibe/simvastatin on serum cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia[J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(7-8): 841-849. DOI: 10.1345/aph.1P511.
- [74] Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(11): CD10254. DOI: 10.1002/14651858.CD10254.pub2.
- [75] McLean CC, Teft WA, Morse BL, et al. Food effect on rosuvastatin disposition and low-density lipoprotein cholesterol[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(3): 525-533. DOI: 10.1002/cpt.973.
- [76] Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, et al. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(5): 467-494. DOI: 10.2165/00003088-200544050-00002.
- [77] 他汀类药物安全性评价工作组. 他汀类药物安全性评价专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(11): 890-894. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.11.002.

(收稿日期: 2024-02-18)

(编辑: 卢芳)