

# 冠心症血脂控制新策略： 低密度脂蛋白膽固醇是否愈低愈好？

鄭朝允 趙庭興

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部心臟血管科

## 摘 要

動脈粥狀硬化的形成與低密度脂蛋白膽固醇高低有密切的關係，使用降血脂藥物，例如：他汀類藥物、非他汀類藥物(如 ezetimibe)以及前蛋白轉化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制劑等，可以有效改善低密度脂蛋白膽固醇濃度，達到理想的治療目標。至於何謂理想的目標值，根據過去文獻報告，不論在初級預防或者是次級預防，愈低的低密度脂蛋白膽固醇，通常帶來更好心血管的預後。特別是亞洲族群，平均低密度脂蛋白膽固醇濃度較西方人為低，加上對於他汀類藥物有較佳反應，針對亞洲族群所做的他汀類研究似乎有超乎預期的心血管保護效應。就安全性而言，荟萃分析研究指出，較低的低密度脂蛋白膽固醇並沒有導致比安慰劑組更多的不良反應。過去僅少數幾篇文獻指出，使用較高劑量的他汀藥物，也許會增加肝功能指數上升、肌肉相關問題以及新診斷糖尿病等風險。針對非常高危險的冠心症族群，依據回溯性分析，將低密度脂蛋白膽固醇的數值控制介於 30 到 55 mg/dL 之間，不論在效度以及安全性上，或許可以達到最平衡最理想的效果。

**關鍵詞：**冠狀動脈疾病 (Coronary artery disease)  
急性冠心症 (Acute coronary syndrome)  
低密度脂蛋白膽固醇 (Low density lipoprotein cholesterol)

## 前 言

冠狀動脈疾病 (簡稱冠心病) 乃由於動脈粥狀硬化而導致血管狹窄，動脈粥狀硬化的形成與血中低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 濃度有密切的關連性<sup>1</sup>。LDL-C 不論在初級預防<sup>2-7</sup> 或者是冠心病的次級預防上<sup>8-18</sup>，對於未來心血管事件的風險具有相當重要的影響(表一)。使用他汀類藥物 (statin) 及非他汀類藥物，例如

ezetimibe，約可下降 20~60% LDL-C 濃度，具有不錯的療效。至於新進前蛋白轉化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制劑問世後<sup>19-21</sup>，LDL-C 濃度有機會更探新低，開啟臨床更多的可能。然而，LDL-C 是否真的是愈低愈好，追求更低 LDL-C 的同時是否會帶來更多的副作用，一直是學界爭論的議題。因此本篇文章藉由文獻回顧，從不同的面向分析，探討是否更低的 LDL-C 濃

度，可以為冠心病患者帶來更多的好處，而不會有安全性的顧慮。

## 心血管相關預後 (PCSK9 抑制劑問市前)

### 一、初級預防

早先的初級預防研究，包括 LRC-CPPT<sup>2</sup>、WOSCOPS<sup>3</sup> 以及 AFCAPS<sup>4</sup>，發現將 LDL-C 濃度降到 115 mg/dL 可以顯著改善臨床預後 (表一)。至於近期的實證，刊登在 2008 年新英格蘭雜誌的 JUPITER trial<sup>6</sup> 以及 2016 年的 HOPE 3 trial<sup>7</sup> 是兩個很重要的研究。兩者的試驗藥物都是 rosuvastatin，受試者年紀平均在六十歲左右，不同的是 JUPITER trial 針對 LDL-C 小於 130 mg/dL 且發炎指數大於 2 mg/L 的族群；而 HOPE 3 trial 無論受試者基礎點 LDL-C 濃度為何，也不管發炎指數多高，主要探討 rosuvastatin 在中度心血管風險 (定義為每年主要心血管疾病發生率約為 1%) 族群的心血管預後效應。兩篇研究發現相較於安慰劑，使用他汀可以顯著改善主要預後終點 (包含心肌梗塞、非致死性心肌梗塞、因不穩定心絞痛而住院和因心血管問題而死亡、非致死性中風)。JUPITER trial 治療組之平均 LDL-C 大約降到 55mg/dL 左右，因為顯著的預後差異而提早結束試驗；至於 HOPE 3 trial 治療組之平均 LDL-C 大約降到 90-95 mg/dL 左右。在安全性方面，JUPITER 研究發現使用他汀類藥物會顯著增加新診斷糖尿病的風險；而在 HOPE 3 trial 中，治療組中有較多接受白內障手術的個案。根據以上相關的實證，在初級預防方面，當使用他汀類藥物將 LDL-C 降至 50 mg/dl 左右，可以顯著改善主要心血管事件發生率，至於安全性則有待商榷。

### 二、次級預防

對於罹患穩定冠心病或者心肌梗塞病史的族群，過往有不少研究探討降血脂的次級預防效應，包含在 1990 年發表的 POSCH<sup>8</sup> (接受部分迴腸繞道手術組 LDL-C 平均下降至 103 mg/dL)、1994 年發表的 4S<sup>9</sup> (絕大部分每天使用 20

到 40 mg simvastatin，平均 LDL-C 從 188 mg/dL 下降至 122 mg/dL)、1996 年發表的 CARE<sup>10</sup> (相較於安慰劑，每天使用 40 mg pravastatin 治療，LDL-C 平均下降至 98 mg/dL) 以及 1998 年發表的 LIPID trial<sup>11</sup> (每天使用 40 mg pravastatin 治療，LDL-C 平均下降至 112.5 mg/dL)。這些研究發現相較於安慰劑，治療組可以藉由降低 LDL-C 進而有效改善心血管預後，甚至在 4S trial 還發現總死亡率有顯著的差異 (表一)。2005 年發表的 TNT trial<sup>14</sup>，使用高劑量的他汀類藥物 (atorvastatin 80mg) 將 LDL-C 平均下降至 77 mg/dL，相較使用低劑量的他汀類藥物 (atorvastatin 10mg)，LDL-C 多下降了 24 mg/dL，反應出 22% 的相對風險降低。根據上述幾個研究，在穩定冠心病患者，LDL-C 的實證已經下探至 77 mg/dL，可以有效改善主要心血管事件發生率。

針對急性冠心病則有三篇大型臨床隨機試驗，包括在 2001 年發表的 MIRACL trial<sup>17</sup> (每天使用 80 mg atorvastatin 治療，LDL-C 平均下降至 72 mg/dL)、在 2004 年發表的 PROVE IT TIMI 22 trial<sup>13</sup> (一組每天服用 atorvastatin 80 mg，另外一組每天服用 pravastatin 40 mg，atorvastatin 治療組平均 LDL-C 下降至 62 mg/dL) 以及在 2015 年發表的 IMPROVE IT trial<sup>17</sup> (一組每天服用 simvastatin 40 mg 加上 ezetimibe 10 mg 治療，另一組每天服用 simvastatin 40 mg，合併治療組 LDL-C 平均下降至 53 mg/dL) (表一)。三篇研究一致證實使用降血脂藥物治療降低 LDL-C 濃度，可以顯著改善急性冠心病患者之心血管預後，LDL-C 的實證已經下探至 53 mg/dL。

就安全性而言，使用強效的 atorvastatin，較常 (約 2-3%) 看到的是肝功能指數可能會超過三倍之上升，其餘副作用則無顯著的差異。

### 三、亞洲族群

過往專以亞洲族群所做的藥物大型臨床研究並不多見，他汀類藥物則有三篇大型試驗以亞洲人為主要研究族群，讓吾人有機會可以檢視降血脂治療是否可以提供亞洲族群相等的預後效應。其中有兩篇初級預防的研究，首先 2006 年發表的 MEGA trial<sup>5</sup>，納入 7832 位日本

表一：降血脂臨床試驗整理

研究	受試者	藥物	顯著差異結果	平均 LDL-C	安全性
初級預防					
LRC-CPPT, 1984 <sup>2</sup>	3,806 (35-59 歲)	Cholestyramine resin	冠狀動脈心臟病死亡或者非致死性心肌梗塞	174 mg/dL	腸胃道不適
WOSCOPS, 1995 <sup>3</sup>	6595 (45-64 歲)	Pravastatin	因冠狀動脈心臟病死亡或者非致死性心肌梗塞	140 mg/dL	無差別
AFCAPS, 1998 <sup>4</sup>	6605 (45-73 歲)	Lovastatin	第一次急性主要冠狀動脈事件	115 mg/dL	無差別
MEGA, 2006 <sup>5</sup>	7832 (40-70 歲)	Pravastatin	第一次冠心症事件	128 mg/dL	無差別
JUPITER, 2008 <sup>6</sup>	17802 (大於 50 歲)	Rosuvastatin	主要不良心血管事件	50 mg/dL	新診斷糖尿病
HOPE 3, 2016 <sup>7</sup>	12705 (大於 55 歲)	Rosuvastatin	主要不良心血管事件	93 mg/dL	肌肉痠痛或無力以及接受白內障手術
次級預防					
POSCH, 1993 <sup>8</sup>	838	部分迴腸繞道手術	冠狀動脈心臟病死亡或者非致死性心肌梗塞	103 mg/dL	腹瀉、腸阻塞、腎結石以及膽囊結石
4S, 1994 <sup>9</sup>	4444	Simvastatin	總死亡率	122 mg/dL	一例橫紋肌溶解症
CARE, 1996 <sup>10</sup>	4159	Pravastatin	致死性冠心病或者非致死性心肌梗塞	98 mg/dL	無差別
LIPID, 1998 <sup>11</sup>	9014	Pravastatin	冠心症死亡率	112.5 mg/dL	無差別
MIRACL, 2001 <sup>12</sup>	3086	Atorvastatin	死亡率、主要不良心血管事	72 mg/dL	肝指數升高三倍以上
PROVE IT TIMI 22, 2004 <sup>13</sup>	4162	Atorvastatin 和 Pravastatin	死亡率、主要不良心血管事件	62 mg/dL	肝指數升高三倍以上
REVERSAL, 2004 <sup>24</sup>	502	Atorvastatin 和 Pravastatin	斑塊體積顯著明顯的下降	79 mg/dL	無差別
TNT, 2005 <sup>14</sup>	10001	Atorvastatin	主要不良心血管事件	77 mg/d	肝指數升高三倍以上
ESTABLISH, 2004 <sup>15</sup>	70	Atorvastatin	斑塊體積顯著明顯的下降	70 mg/dL	無差別
SPARCL, 2006 <sup>16</sup>	4731	Atorvastatin	主要不良心血管事件	73 mg/dL	肝指數升高三倍以上
IMPROVE-IT, 2015 <sup>17</sup>	18144	Simvastatin 加上 ezetimibe	主要不良心血管事件	53.7 mg/dL	無差別
RESL-CAD, 2018 <sup>18</sup>	13054	Pitavastatin	主要不良心血管事件	76.6 mg/dL	較高停藥機率和肌肉相關問題
PCSK9 抑制劑					
OSLER, 2015 <sup>19</sup>	4465	Evolocumab	主要不良心血管事件	48 mg/dL	無差別
FOURIER, 2017 <sup>20</sup>	27564	Evolocumab	主要不良心血管事件	30 mg/dL	注射部位不良反應
ODYSSEY, 2018 <sup>21</sup>	18924	Alirocumab	主要不良心血管事件	40 mg/dL	注射部位不良反應

受試者，基礎總膽固醇介於 220 mg/dL 到 270 mg/dL 之間，平均追蹤 5.3 年，研究發現相較安慰劑組，使用 pravastatin 可以顯著改善主要心血管事件發生率（下降 33% 的相對風險），而且安全無虞。有興趣的是相對於歐美族群，亞洲族群僅需使用大約一半的劑量就可以獲得類似的預後效應。第二個是先前提到的 HOPE 3 trial<sup>7</sup>，約略一半受試者是亞洲人，華人約占 29%，同樣證實他汀降低血脂之預後價值。

次級預防則有一個大型臨床研究，也就是在 2018 年發表的 REAL-CAD trial<sup>18</sup>。針對 13054 位患有穩定性冠心病的日本人，探討較高劑量的 pitavastatin（每天 4 mg 相較於每天 1 mg）是否可以帶來較佳的心血管預後。結論如預期，使用高劑量的 pitavastatin，血中 LDL-C 從 88mg 下降至 76 mg 左右，同時也得到較好的心血管預後。在安全性方面，高劑量的他汀類藥物則出現較多肌肉相關的不良反應（約 2%）。因此，血中 LDL-C 濃度控制越低，在亞洲族群同樣可以獲致心血管預後的好處。

## 心血管相關預後 (PCSK9 抑制劑的年代)

根據過去的臨床試驗 (PCSK9 抑制劑上市前)，使用高效度的他汀類藥物或合併兩種降血脂藥物治療，LDL-C 的實證約至 55 mg/dL 左右。PCSK9 抑制劑的作用機轉乃藉由抑制肝細胞內 LDL-C 受器的分解，從而增加 LDL-C 受器在肝細胞的表現，進一步降低血液中 LDL-C 的濃度。根據一個薈萃分析研究結果<sup>23</sup>，PCSK9 抑制劑不論作為單方或附加使用，平均皆能下降 LDL-C 約 57%。

2017 年發表的 FOURIER trial<sup>20</sup>，是第一個 PCSK9 抑制劑的大型前瞻性臨床預後的研究，針對 27564 位血管粥狀硬化患者（包含腦中風、冠心病或周邊血管病變），已服用他汀類藥物但 LDL-C 仍超過 70 mg/dL 者，一組加上 evolocumab 皮下注射，一組施打安慰劑。研究發現施打 PCSK9 抑制劑組之 LDL-C 從原本平均 92 mg/dL 下降至 30 mg/dL，顯著降低心血管事件發生率（相對風險下降 15%）；而在次要結

果分析亦發現在心肌梗塞或中風風險也有顯著改善，不過在死亡率兩組並無差別。安全性方面，無論肌肉副作用、新診斷的糖尿病、神經認知問題以及出血性腦中風，兩組均無顯著的差異，只有在注射部位的不良反應上面有顯著的差異。FOURIER trial 更進一步的次分析<sup>22</sup>，依照在治療後第四週的 LDL-C 濃度分五個族群： $\geq 100$  mg/dL、70-99 mg/dL、50-69 mg/dL、20-49mg/dL 以及  $< 20$  mg/dL，研究發現不論在主要預後終點或是次要預後終點，皆呈現線性關係，LDL-C 愈低預後愈好；在安全性上則無顯著的差異，即使 LDL-C 降到 20 mg/dL 以下。

2018 年發表的 ODYSSEY OUTCOMES study<sup>21</sup>，針對 18924 位最近一個月至一年間發生過急性冠心症的病人，已服用他汀類藥物但 LDL-C 濃度仍大於等於 70mg/dL 或非高密度膽固醇大於等於 100mg/dL 或載脂蛋白 B (apolipoprotein B) 大於等於 80mg/dL 者納入收案。該研究發現每兩週使用 alirocumab 75 mg，經過平均 2.8 年的追蹤，平均 LDL-C 下降至 53.3 mg/dL，可以顯著改善主要預後終點（15% 相對風險降低），許多次要預後終點也都獲得改善。有趣的是，使用 alirocumab 可以有效降低總死亡率。

根據以上回顧，他汀類藥物的實證顯示，初級預防的 JUPITER<sup>6</sup> trial 的治療組已將 LDL-C 下降至 55 mg/dL 左右，次級預防的 IMPROVE IT<sup>17</sup> trial 的治療組更讓 LDL-C 下降至 53.7 mg/dL 左右。PCSK 9 抑制劑問世以後，進一步把 LDL-C 下降至約 30 mg/dL 左右，仍然可以獲致更佳的心血管預後。因此，愈低的 LDL-C 是否愈好，根據目前的實證，無論在效益或安全性上，答案是肯定的；然而對於總死亡率，LDL-C 太低似乎就看不出好處。另外要特別注意的是這是使用 PCSK9 抑制劑的實證，別的降血脂藥物或方式是否能重現這樣的結果，尚待證實。

## 從對粥狀硬化斑塊影響的角度

2004 年發表的 ESTABLISH trial<sup>15</sup> 指出急性冠心症並接受支架置放的患者，經血管內超音波評估，發現每天使用 atorvastatin 20mg 者，

其粥狀硬化斑塊體積有顯著下降的趨勢。同年發表的 REVERSAL trial<sup>24</sup>，針對冠狀動脈粥狀硬化的患者使用高強度的他汀治療將 LDL-C 下降至 79mg/dL 左右，可以穩住粥狀硬化斑塊的進展，斑塊體積沒有進一步惡化。2006 年發表的 ASTEROID trial<sup>25</sup>，使用 rosuvastatin 40mg 將 LDL-C 下降至 60.8 mg/dL，不只可以避免動脈粥狀硬化斑塊惡化，甚至可以縮小斑塊體積約 0.98%。而在 2015 年發表 PRECISE-IVUS 隨機分派研究<sup>26</sup>，也發現使用他汀類藥物造成 LDL-C 下降與冠狀動脈粥狀硬化的斑塊體積變化呈現高度相關性，當 LDL-C 從 108 mg/dL 下降至 70 mg/dL 時，粥狀硬化斑塊減少 0.7%。而當 LDL-C 下降至 60 mg/dL 時，斑塊體積減少 1.2%；次族群分析發現急性冠心症病患可以獲得更顯著的斑塊體積下降 (2.3%)，跟同時改變斑塊組成也許有相當程度的關聯性。在 PCSK9 抑制劑的年代，將 LDL-C 降到極低對於動脈粥狀硬化斑塊的影響是否更為顯著，是學界很有興趣的主題。在 2016 年發表的 GLAGOV 研究<sup>27</sup>，就是在探討這個問題。將冠心症病人分成兩組，一組使用他汀類藥物加上 PCSK9 抑制劑，另一組為他汀類藥物加上安慰劑，發現使用 PCSK9 抑制劑將 LDL-C 從 92.6 mg/dL 下降至 36.6 mg/dL，其粥狀硬化斑塊減少 0.95%，雖然與安慰劑相比有統計學上的差異，但是程度不到預期，似乎暗示降低 LDL-C 對於斑塊體積之影響似乎有限度，並非愈低愈好。至於是否部分歸因於 PCSK9 抑制劑不具改善發炎反應蛋白的效應，值得後續研究。

## 從基因的觀點

有一些人因為某些基因的變異，與生俱來有相對較低的 LDL-C 濃度<sup>28</sup>，其中在 2006 年的 ARIC 研究<sup>29</sup>發現帶有 PCSK9 基因變異者同樣有較低的 LDL-C 濃度，同時有較低的冠心症風險。在 2015 年發表的孟德爾隨機分派分析研究<sup>30</sup>，將納入族群計算兩種基因表現分數，一為跟他汀類藥物作用相關的 HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor) 基因，另外一個則是跟 ezetimibe

作用相關的 NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) 基因。發現基因表現分數愈高者其 LDL-C 也較低，與冠心症罹患風險也呈現顯著的線性相關性。

## 當 LDL-C 小於 70 mg/dl 的安全性考量

### 一、新診斷糖尿病

JUPITER<sup>6</sup> 研究中就發現使用他汀類藥物似乎會增加新診斷糖尿病的風險，於是在 2010 年針對這個問題所做的薈萃分析指出<sup>31</sup>，使用他汀類藥物約略增加 9% 的新診斷糖尿病相對風險，這相當於需要每 255 個人使用他汀類藥物四年後，才會產生一個新診斷糖尿病的患者。至於潛在的作用機轉，有學者認為他汀類藥物會影響胰島素在周邊組織的訊息傳遞、胰島 β 細胞功能<sup>32</sup> 或者與 LDL 受器的表現有關<sup>33</sup>。然而目前 PCSK9 抑制劑的研究<sup>22</sup>，尚未發現積極降血脂會增加新診斷糖尿病的風險，可能是專屬於他汀類藥物的副作用，而與 LDL-C 降低本身無關。

### 二、神經認知問題

在 OSLER<sup>19</sup> 研究中，使用 evolocumab 的組別似乎有較多的神經認知上的不良反應，但比例極少 (< 1%) 且兩組間並無顯著的差異，而且有神經認知不良反應的情形跟 LDL-C 下降的濃度也無直接的關係，甚至在五年的追蹤分析也沒有增加的趨勢<sup>34</sup>。於是在 2017 年針對 PCSK9 抑制劑研究的薈萃分析<sup>35</sup> 指出在神經認知問題上並無顯著的差異，但或許需要更長時間追蹤以及分析會產生神經認知問題的高風險患者之大數據，才有定論。

### 三、出血性腦中風

血脂太低是否增加出血性腦中風的風險一直有爭議，但都囿於流行病學或觀察性的研究，缺乏強烈實證。2006 年發表的 SPARCL trial<sup>16</sup> 是第一個大型的隨機控制組臨床研究探討這個主題，針對 4731 位過去一到六個月之內發生過缺血性腦中風或暫時性腦缺血的患者，每

天給予 atorvastatin 80 mg (平均 LDL-C 下降至 73 mg/dL)，與安慰劑組相較雖然在心血管預後方面都有顯著的改善，但卻增加 66% 出血性腦中風的相對風險 (88 位出血性腦中風中有 55 位是 atorvastatin 組)，研究發表後臨床醫師更加深了這個疑慮。然而，2012 年刊登在刺絡針雜誌的薈萃分析研究<sup>36</sup>，一共收入過去 27 篇的臨床隨機分派試驗的研究，依五年內發生主要血管事件風險分成五個級： $\geq 30\%$ 、 $\geq 20\%$  to  $< 30\%$ 、 $\geq 10\%$  to  $< 20\%$ 、 $\geq 5\%$  to  $< 10\%$ 、 $< 5\%$ ，發現在中風次分析的項目中，有使用他汀類藥物的組別有較好的預後。而在 2019 年針對過去 23 篇隨機分派試驗做的薈萃分析<sup>37</sup> 發現，出血性腦中風並沒有隨著 LDL-C 的下降 (即使小於 50 mg/dL) 而增加事件發生率，因此這個爭議持續存在，加上腦中風有很多原因跟表現型，探討這個議題相當複雜。直到 2020 年發表的 TST trial<sup>38</sup>，這個問題比較有清晰的解答。該研究針對因動脈硬化原因已發生缺血性腦中風患者，比較控制 LDL-C 在 70 mg/dL 以下和大約控制在 100 mg/dL 兩個不同標的，是否影響缺血性中風的預後。研究發現 LDL-C 小於 70 mg/dL 的族群仍有較佳之心血管預後，至於出血性腦中風的風險兩者並無顯著差異。而在 PCSK9 抑制劑的研究中<sup>20,21</sup>，亦無報告指出會增加出血性中風的機會。因此持平而論，LDL-C 降的愈低也許不會增加因動脈硬化產生缺血性腦中風患者之後發生腦出血的風險，但是其他原因型態的缺血性腦中風患者則需要更多資料來佐證。

#### 四、回顧分析

前面提及 FOURIER trial<sup>22</sup> 依據 LDL-C 高低分五個次族群分析 (最低小於 20 mg/dL)，無論嚴重不良反應、因不良反應而停藥、新診斷糖尿病、癌症或是白內障等安全事件，無論 LDL-C 高低皆無顯著差異。而在 2018 年針對三個試驗 (IMPROVE-IT<sup>17</sup>、FOURIER<sup>20</sup> 及 REVEAL<sup>39</sup>) 的薈萃分析<sup>40</sup>，其平均 LDL-C 皆小於 70 mg/dL，同樣在更低 LDL-C 的情況下，其嚴重不良反應、肌病變、肝功能指數上升、新診斷糖尿病、出血性腦中風以及癌症等事

件，皆無顯著差異。在 2019 年發表的一個針對 PCSK9 抑制劑所做的薈萃分析<sup>41</sup>，即使使用 PCSK9 抑制劑將 LDL-C 降的很低，也無安全疑慮。

因此，在安全性方面，我們回顧了許多當 LDL-C 小於 70mg/dl 甚至小於 20mg/dL 的文獻，大部分而言在統計分析上並無較多的不良反應產生。然而，使用高強度他汀類藥物，定期的血糖監測則是需要的。在未來 PCSK9 抑制劑更普遍的情況下，需要更多研究來證實長期使用的安全性。

#### 最適當的 LDL-C 目標為何

在 2004 年就有學者就提出 LDL-C 的理想控制範圍為 50-70 mg/dL<sup>42</sup>，一開始新生兒誕生時的 LDL-C 大部分介於 30-70 mg/dL 之間，在後來的飲食文化改變，使得成人的 LDL-C 相對於其他靈長類生物 (平均小於 80 mg/dL) 高上許多，同時也分析 LDL-C 與冠心症事件發生呈線性正相關的趨勢。同年的薈萃分析<sup>43</sup>，發現當 LDL-C 接近 30 mg/dL 時，在心血管預後效度方面仍呈現線性相關的趨勢。在 2015 年回溯分析 IMPROVE-IT trial<sup>44</sup>，發現不僅將 LDL-C 降至 70 mg/dL 以下對主要預後終點有顯著的差異，當 LDL-C 更往下降至 50 mg/dL 以下，主要預後終點依舊存在顯著差異。

2019 年回溯分析 ODYSSEY OUTCOMES 的研究<sup>45</sup>，在第四個月分析 LDL-C 與死亡率風險之間的關聯性，發現當 LDL-C 下降至約 30mg/dL 左右會是一個相對穩定的甜蜜點。比 30mg/dL 高一些，死亡風險會增隨著濃度跟著上升；比 30 mg/dL 低一些，個體間的死亡風險差異會拉大，看不出顯著的好處。

以目前實證醫學的證據而言，LDL-C 下降至 30mg/dL 之前，大致上可以得到相對較好的心血管預後。就安全性而言，目前並無證據會有嚴重的風險。此外，冠心症的 LDL-C 控制在某些高風險的族群也許可以更積極，例如：存在有兩處以上血管的粥狀硬化病變<sup>46</sup>、反覆復發心血管疾病<sup>47</sup>、近期有心肌梗塞<sup>47</sup>、曾接受冠狀動脈繞道手術<sup>48</sup>、LDL-C 大於 100 mg/dL<sup>49</sup>

以及糖尿病<sup>50</sup>等等，LDL-C 的下降可以帶來更顯著的臨床效果。

依據歐洲心臟病學會最新發表的 2019 年血脂治療指引<sup>51</sup>，屬於非常高風險的族群，不論是在初級或者是次級預防，都建議 LDL-C 應至少控制在 55 mg/dL 以下。而對於兩年內再次復發缺血性事件的族群則建議更嚴格的 LDL-C 控制，可以考慮在 40 mg/dL 以下。對照過去的治療準則，不難發現對於 LDL-C 的控制有愈來愈嚴格的趨勢。

## 成本效益

LDL-C 要達到目前最新治療指引的建議之下，單靠他汀類藥物和 ezetimibe 可能還是不夠，針對台灣以及南韓在 ODYSSEY 次族群分析的研究中<sup>52</sup>，發現在台灣有使用 PCSK 9 抑制劑且 LDL-C 小於 70 mg/dL，有 81.3%；沒有使用 PCSK 9 抑制劑但 LDL-C 小於 70 mg/dL 僅有 15.4%。然而，PCSK 9 抑制劑一年所需的治療費用約 5850 美元<sup>53</sup>，從成本效益的角度分析，發現成本效益會隨著心血管事件發生的機率上升而更為顯著，例如每一百個人年發生 4.4 個心血管事件與每一百個人年發生 12.3 個心血管事件，在成本效益上就可以相差 12 倍之多，非常高心血管風險患者的成本效益較佳。此外，亞洲族群相對於高加索人有相對較低的 LDL-C<sup>54</sup>，以及使用他汀類藥物有較好的降低 LDL-C 的反應<sup>55</sup>，使用降血脂藥物降低 LDL-C 達到國際治療指引的目標，成本效益是否優於西方國家也是有趣的問題。台灣健保也在 2018 年將 PCSK 9 抑制劑首度納入健保規範，也在 2020 年進一步的擴大使用規範。

過往的統計在台灣僅 54.6% 的穩定冠心症患者其 LDL-C 控制在 100mg/dL 以下<sup>56</sup>，非常高心血管風險的患者其 LDL-C 小於 70 mg/dL 的比例也僅有 22%<sup>57</sup>，因此對於冠心症 LDL-C 控制的策略應先求達到目前本土治療指引的目標，才有機會更進一步追求理想的血脂控制範圍，約 30-55 mg/dL 之間。

## 結論

嚴格的控制 LDL-C 對於冠心症在血管粥狀硬化斑塊的大小以及心血管預後都有顯著的改善，在 LDL-C 30 mg/dL 之前都呈現有顯著的線性關係。然而，在追求極低的 LDL-C 的同時，藥物的副作用或者是基本生理構造上對於血脂的需求，是否會帶來一些不良反應，仍然需要觀察。雖然回顧過去的文獻，當 LDL-C 小於 70 mg/dL，甚至更低時也相對安全，但仍需要小心新診斷糖尿病、出血性中風及神經認知上的異常等事件。再者，若 LDL-C 降到 30 mg/dL 以下，對於動脈硬化斑塊及心血管預後效應趨緩，甚至總死亡率沒有獲得顯著降低。因此，對於非常高風險的冠心症患者，依據實證以及符合成本效益，或許把 LDL-C 目標設定在介於 30 到 55 mg/dL 之間，可能是目前理想的做法，當然需要更多的研究證實。

## 參考文獻

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72.
2. Insul WI, Gotto AM, Probstfield J, et al. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. *JAMA* 1984;251:351-64.
3. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
4. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998;279: 1615-22.
5. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
7. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31.
8. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990;323:946-55.
9. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart

- disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
10. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
  11. Tonkin A, Aylward P, Colquhoun D, et al. 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;339:1349-57.
  12. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-18.
  13. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
  14. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
  15. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;110:1061-8.
  16. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
  17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
  18. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD). *Circulation* 2018;137:1997-2009.
  19. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.
  20. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
  21. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
  22. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390:1962-71.
  23. Khan SU, Talluri S, Riaz H, et al. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:844-53.
  24. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004;291:1071-80.
  25. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
  26. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:495-507.
  27. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients. *JAMA* 2016;316:2373-84.
  28. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013;45:1274-83.
  29. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354: 1264-72.
  30. Ference BA, Majeed F, Pennumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1552-61.
  31. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
  32. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:757-69.
  33. Yu Q, Chen Y, Xu CB. Statins and new-onset diabetes mellitus: LDL receptor may provide a key link. *Front Pharmacol* 2017;8:372.
  34. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term efficacy and safety of evolocumab in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2132-46.
  35. Khan AR, Bavishi C, Riaz H, et al. Increased risk of adverse neurocognitive outcomes with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:1-11.
  36. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
  37. Shin J, Chung JW, Jang HS, et al. Achieved low-density lipoprotein cholesterol level and stroke risk: A meta-analysis of 23 randomised trials. *Eur J Prev Cardiol* 2019. doi:10.1177/2047487319830503.
  38. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9-19.
  39. Bowman L, Hopewell J.C, Chen F, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217-27.
  40. Sabatine MS, Wiviott SD, Im KA, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels. *JAMA Cardiol* 2018;3:823-8.
  41. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz430.

42. O'Keefe Jr JH, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2142-46.
43. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-94.
44. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity c-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015;132:1224-1233.
45. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Circulation* 2019;140:103-12.
46. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Patients with recent acute coronary syndrome and polyvascular disease derive large absolute benefit from alirocumab: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1167-76.
47. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease: an analysis from FOURIER. *Circulation* 2018;138:756-66.
48. Goodman SG, Aylward PE, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular events after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1177-86.
49. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Circulation* 2019;140:103-12.
50. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:618-28.
51. 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;41:111-88.
52. Chao TH, Hsiao PJ, Liu ME, et al. A subanalysis of Taiwanese patients from ODYSSEY South Korea and Taiwan study evaluating the efficacy and safety of alirocumab. *J Chin Med Assoc* 2019;82:265-71.
53. Fonarow GC, Hout BV, Villa G, et al. Updated cost-effectiveness analysis of evolocumab in patients with very high-risk atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2019;4:691-5.
54. Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003;32:563-72.
55. Liao JK. Safety and Efficacy of Statins in Asians. *Am J Cardiol* 2007; 99: 410-4.
56. Jeng JS, Yin WH, Huang CC, et al. Guideline-adherent therapy in patients with cardiovascular diseases in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2015;114:1000-7.
57. Kim HS, Wu Y, Lin SJ, et al. Current status of cholesterol goal attainment after statin therapy among patients with hypercholesterolemia in Asian countries and region: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy in Asia (REALITY- Asia) study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1951-63.

# The Management of Low-density Lipoprotein in Cardiovascular disease- The Lower the Better?

Chao-Yun Cheng, and Ting-Hsing Chao

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,  
National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan*

A robust evidence supports the association of the incidence of atherosclerotic disease and the level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). With the help of optimal outcome-proven lipid-lowering treatment, such as statins, ezetimibe or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK 9) inhibitors, the goal attainment rate of LDL-C is improving in patients with cardiovascular (CV) disease. Lots of studies showed better cardiovascular outcomes while achieving lower LDL-C levels either in primary or secondary prevention. However, some adverse effects, including liver and muscular complications, new onset diabetes mellitus or neurocognition disorders, with potent statin treatment to achieve lower LDL-C levels should be kept in mind. Nevertheless, these side effects were not observed in other lipid-lowering treatment, such as ezetimibe or PCSK9 inhibitors, even when very low LDL-C levels were achieved. According to this evidence-based review, the ideal LDL-C level with optimal CV benefit, minimal adverse effect, and favorable cost-effectiveness could be around 30 to 55 mg/dL, especially in patients at high CV risk. (J Intern Med Taiwan 2022; 33: 81-90)