



调脂药在基层医院应用现状 的调研报告

医来说医学部

2023年11月

提要

我国心血管病（CVD）发病率和死亡率仍在升高，推算我国 CVD 现患人数 3.3 亿，在我国城乡居民疾病死亡构成比中，CVD 占首位，2019 年我国 61% 的 CVD 疾病负担由动脉粥样硬化性心血管病（ASCVD）所致。血脂异常是 ASCVD 的第二大归因危险因素，仅次于血压升高。血脂异常已经成为我国居民的一个重要公共卫生问题。

鉴于国内严峻的心血管疾病形势，颈复康药业推出了畅泰（普罗布考）这一久经验证的降血脂药物，希望可以为减轻国内心血管疾病负担尽一份绵薄之力，后续公司有更为宏大的调脂布局。但由于国内医药市场复杂多变，各地血脂异常患者各有差异，不同地区治疗策略有所不同，鉴于此，铭复康与医来说深度合作，推动此次调研。2022 年 3-10 月，医来说面向平台客户发起关于调脂药应用现状的调研，深入了解基层医生对调脂药的熟悉程度、处方习惯以及调脂治疗方案的需求。

本次调研共推送 169 份，回收 151 份有效问卷，采样范围涵盖山东省、河北省、河南省三省的 13 个市，涉及 45 家不同级别的医院，样本来自神经内科、脑病科、内科、药剂科、肾病科、中医科、心血管内科、全科医学科、老年保健科、内分泌科等多个科室的住院、主治、副主任和主任医师。

本次调研希望通过回收基层医院医师的真实用药习惯、调脂理念，为调脂类药物的市场推广和联合用药在血脂管理中的地位提供参考依据。

目录

1 调脂刻不容缓	4
1.1 颈复康关注降脂	5
1.2 调研区域和医院	6
1.3 参与调研医生特征	6
2 调研结果呈现	7
2.1 调脂药及相关疾病的了解程度	7
2.2 出现血脂异常的疾病或症状	8
2.3 调脂药选择的重要依据	9
2.4 一线临床常用的他汀类药物	10
2.5 临床常见的非他汀类药物现状	12
2.6 降脂达标最有效的用药方式	14
2.7 单一药物调脂不达标，后续方案	16
2.8 如何搭配联合降脂方案	19
2.9 调脂药需求	23
2.10 调脂药需求较大的品种	24
2.11 调脂药应具备的特点	25
2.12 临床上对于血脂不达标患者的建议	27
3 总结：调脂任重而道远	30

1 调脂刻不容缓

《中国心血管健康与疾病报告 2022》显示，我国心血管病（CVD）发病率和死亡率仍在升高，疾病负担下降的拐点尚未出现。在我国城乡居民疾病死亡构成比中，CVD 占首位。**推算我国 CVD 现患人数 3.3 亿**，其中卒中 1300 万，冠心病 1139 万，心力衰竭 890 万，肺原性心脏病 500 万，心房颤动 487 万，风湿性心脏病 250 万，先天性心脏病 200 万，外周动脉疾病 4530 万，高血压 2.45 亿。

全球疾病负担（GBD）2019 数据显示，**2019 年我国 61% 的 CVD 疾病负担由动脉粥样硬化性心血管病（ASCVD）所致**，LDL-C 水平升高（理论最低风险暴露水平为 0.7~1.3 mmol/L）是 ASCVD 的第二大归因危险因素，仅次于血压升高。

2015 年中国成人营养与慢性病监测项目对 179728 名 ≥18 岁居民的调查结果显示，中国居民总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、非高密度脂蛋白胆固醇（非 HDL-C）、甘油三酯（TG）水平较 2002 年分别升高 0.70、0.75、0.74、0.35 mmol/L。

非传染性疾病危险因素协作组发现，1980 年，中国居民的平均非 HDL-C 水平是全球最低的国家之一，但 2018 年则达到或超过了许多高收入西方国家，为 4 mmol/L 左右。

专家组建议，我国 CVD 防控应坚持“以预防为主、以基层为主”的方针推进，实施以预防高血压、血脂异常、糖尿病发生为目标的“零级预防”；**研究和制定可更有效地提高高血压、血脂异常、糖尿病知晓率、治疗率和控制率的策略**，构建以提升“三高”控制率为核心目标的危险因素控制一级预防体系。

1.1 颈复康关注降脂

颈复康药业集团有限公司始建于 1952 年,是一家工商结合,集中药材种植养殖、中药生产制造、药品贸易流通、中药研发一体化的大型企业集团。为全国中药五十强,河北省医药制造业龙头企业之一,国家火炬计划重点高新技术企业。

颈复康药业集团有限公司一直秉承“传承中华古文明,倡导健康新文化”的企业精神,奉行“济世养生,至诚至仁”的企业宗旨,坚持特色中药、绿色中药、文化中药的战略定位,近三十年来有了长足发展,从丸散膏丹的传统中药企业发展成现代中药企业集团。公司生产工艺设备先进,质量控制体系完善,拥有颗粒剂、硬胶囊、软胶囊、片剂、丸剂、贴剂、浓缩丸等多种剂型生产线,可生产销售 400 余个国药准字号品种。

鉴于国内严峻的心血管疾病形势,颈复康药业勇于向前,推出了畅泰(普罗布考)这一久经验证的降血脂药物,希望可以为减轻国内心血管疾病负担尽一份绵薄之力。

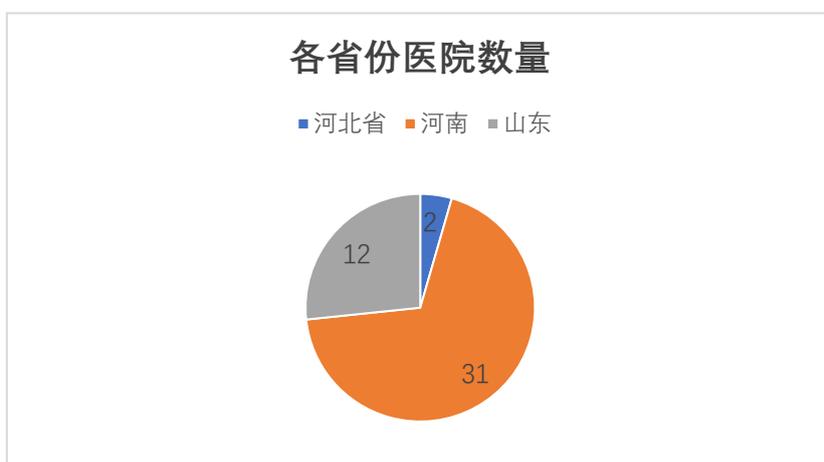
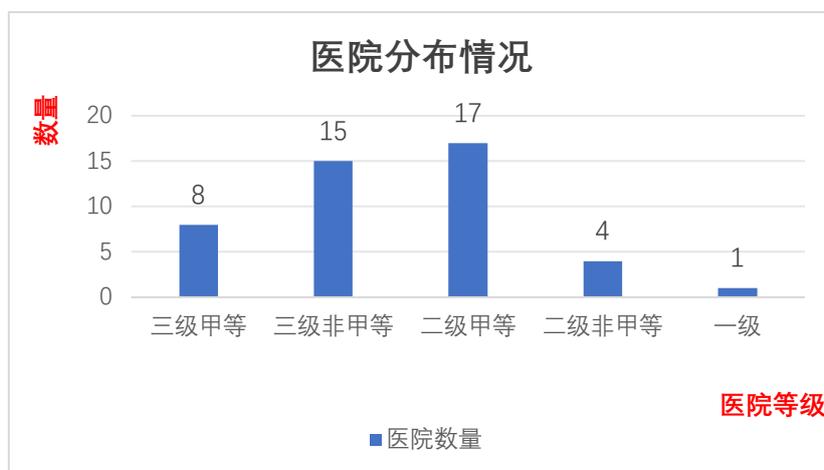
普罗布考又名丙丁酚,是一种含有双酚羟基的化合物,是人民卫生出版社药理学医药卫生专业教材认可的治疗动脉粥样硬化的抗氧化药。1964 年,科学家在筛选酚类抗氧化剂时,普罗布考首次被发现具有降低胆固醇的功效,所以 1977 年普罗布考片作为调脂药首次上市。《血脂异常基层诊疗指南 2019 年》、《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2006 年 2 月修订)》、《国际家族性高胆固醇血症基金会患者管理的整合指南》、《日本家族性高胆固醇血症诊断和治疗指南》等多家国内外指南均认可普罗布考的降脂作用。

国内医药市场复杂多变,各地血脂异常患者各有差异,不同地区治疗策略有所不同,鉴于此,铭复康与医来说深度合作,推动此次调研,以便准确了解国内

的血脂异常的发病情况、用药习惯、市场格局等信息，以便对公司的调脂战略进行相应调整，从而更好地融入中国市场，为中国血脂异常患者量身打造最适合他们的治疗方案，真正践行“济世养生，至诚至仁”的企业宗旨。

1.2 调研区域和医院

为了获取详细信息，本次调研聚焦山东省、河北省、河南省三省的 13 个市，涉及 45 家不同级别的医院，具体分布情况见下图。



其中三级医院共有 23 家，二级医院共有 21 家，一级医院 1 家。根据我国患者的就医习惯，即“大医院人满为患，基层医院门可罗雀”，这样的调研布局基本可以涵盖大多数患者，使数据具备分析价值。

1.3 参与调研医生特征

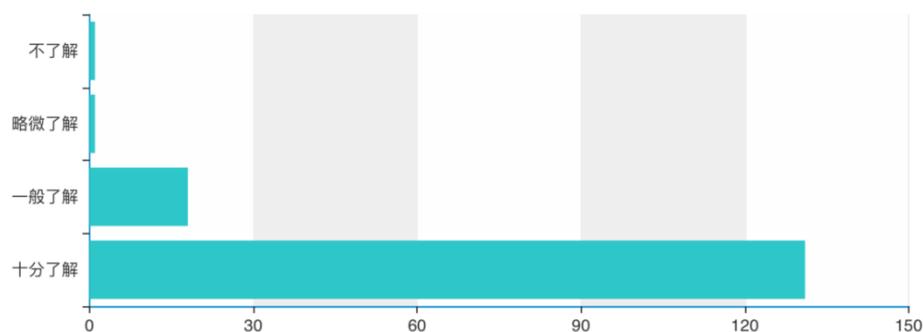
本次调研共有 151 名医生参加，他们主要来自神经内科、心内科、慢病科、保健科、康复科、老年保健科、老年病医养结合、全科、中医科、药剂科。所有这些科室都是血脂异常患者经常前往就诊的科室。

参与本次调研的医生主要为主任医师、副主任医师、主治医师、住院医师和主管药师，均在血脂异常治疗方面从业多年，有着丰富的治疗经验。

2 调研结果呈现

2.1 调脂药及相关疾病的了解程度

本次调研的结果显示，86.75%的医生对调脂药及相关疾病非常了解，11.92%的医生对其了解程度一般，0.66%的医生表示略微了解，0.66%的医生表示不了解。



据世界卫生组织 (WHO) 统计，2016 年全球 5690 万死亡人数中，缺血性心脏病和中风位列死因第一和第二，2016 年共造成 1520 万例死亡。目前，以冠心病和缺血性卒中为主的动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 已成为我国患者较大的疾病负担之一。ASCVD 发病的重要危险因素是以低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 或总胆固醇 (TC) 升高为特点的血脂异常。LDL-C 水平的降低可使 ASCVD 的发病及死亡风险显著降低。

调脂药的适用人群是血脂异常患者，而血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾

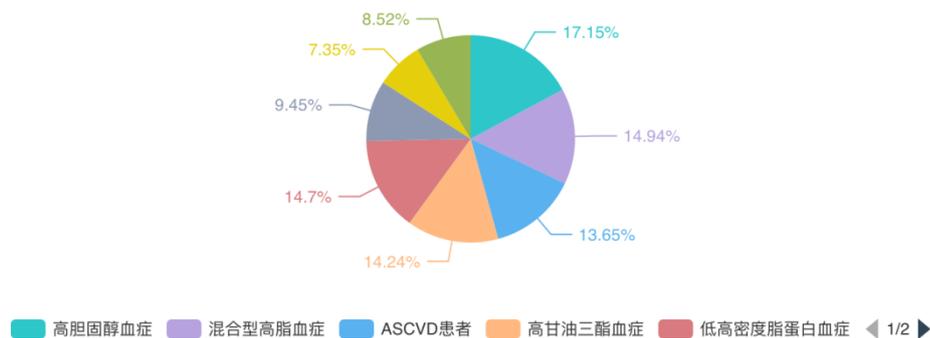
病 (ASCVD) 发生、发展中最主要的致病性危险因素之一。因此调脂药物在 ASCVD 的一、二级预防中发挥了重要作用。调脂药主要分类为：主要降低胆固醇的药物、主要降低甘油三酯 (TG) 的药物、新型调脂药, 以及调脂药物的联合使用。主要作用机制是抑制肝细胞内胆固醇的合成 (他汀类), 或减少肠道内胆固醇的吸收 (依折麦布), 或加速 LDL 分解代谢 (普罗布考), 胆酸螯合剂及其他调脂药 (脂必泰, 多廿烷醇) 等。

降血脂药物是一种用于降低血液中胆固醇和三酰甘油水平的药物, 是预防和治疗心血管疾病的关键药物。目前降脂药物主要包括: 他汀类、贝特类、胆酸螯合剂等传统药物, 近来还增加了不少生物制剂, 如前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 (PCSK9) 抑制剂、血管生成素样蛋白-3 单克隆抗体等。

在本次调研中, 86.75%的医生的医生对调脂药及相关疾病非常了解, 这对于相关患者的治疗至关重要。

2.2 出现血脂异常的疾病或症状

在本次调研中, 17.15%的医生选择了高胆固醇血症; 14.94%的医生选择了混合型高脂血症; 13.65%的医生选择了 ASCVD 患者; 14.24%的医生选择了高甘油三酯血症; 14.7%的医生选择了低高密度脂蛋白血症; 9.45%的医生选择了混合性高脂蛋白血症; 7.35%的医生选择了纯合子型家族性高胆固醇血症; 8.52%的医生选择了以甘油三酯升高为主的混合型高脂血症。

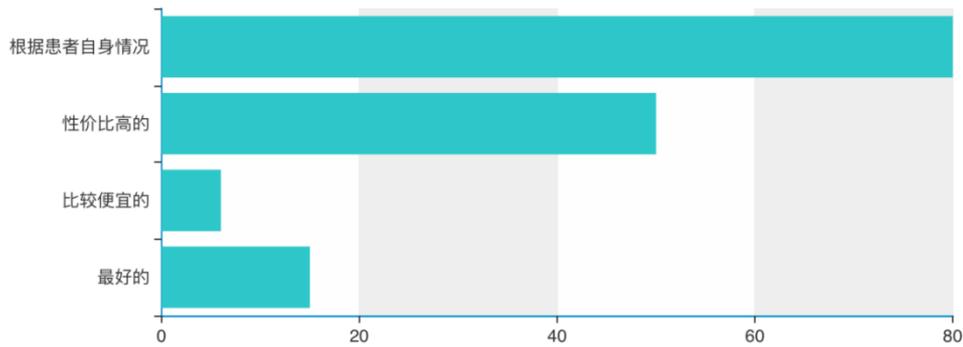


在临床上，血脂检测的基本项目为总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C），统称为血脂四项。血脂是血浆中所有脂质的总称，高脂血症是由于脂肪代谢或运转异常导致血浆中血脂水平过高，可表现为高胆固醇血症、高甘油三酯血症和两者皆有。另外，高密度脂蛋白降低也是一种病理状态。与上述血脂代谢紊乱统称为血脂异常。血脂异常的患者容易发生动脉粥样硬化，长时间的动脉粥样硬化容易导致心脑血管病，这种人群归为ASCVD患者。

根据本次调研的结果，最常见的血脂异常患者为高胆固醇血症、混合型高脂血症、ASCVD患者、高甘油三酯血症和低高密度脂蛋白血症患者。

2.3 调脂药选择的重要依据

根据本次调研的结果，在选择调脂药方面，52.98%的医生会根据患者自身情况推荐调脂药物，33.11%的医生会选择性价比高的，9.93%的医生会选择最好的，3.97%的医生会选择比较便宜的。



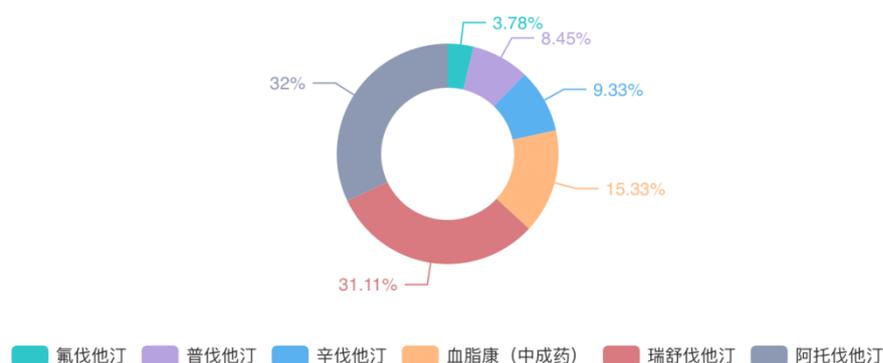
大量循证医学证据已证实，他汀类药物作为调脂治疗的基石药物，可以明显降低心血管事件的发生率。然而，即使应用包括高强度他汀类药物在内的规范治疗，LDL-C 水平达标的患者也仅占 30%~40%。《2016 年中国成人血脂异常防治指南》建议中国人起始即给中等强度他汀类，经适当调整后 TC 仍不达标可与其他调脂药物合用。其他血脂异常的干预，如 TG 升高治疗性饮食，减轻体重，戒烈性酒。严重高 TG(≥ 5.7) 首先考虑贝特类。

自国家集采落地执行后，国内血脂药物市场发生较大动荡。在临床一线，调脂药的价格和质量也是多种多样，是选择疗效最好的还是选择最便宜，还是根据患者情况进行处方？

本次的调研显示，大多数医生会综合考虑患者情况，然后再根据其量身定做治疗方案，这里的患者情况包括患者的疾病情况，药物耐受情况，家庭收入情况，以及个人用药倾向。综合考虑这些，然后进行治疗，是比较合理的治疗策略。

2.4 一线临床常用的他汀类药物

在本次调研中，32%的医生选择了阿托伐他汀；31.11%的医生选择了瑞舒伐他汀；9.33%的医生选择了辛伐他汀；8.44%的医生选择了普伐他汀；3.78%的医生选择了氟伐他汀；15.33%的医生选择了血脂康（中成药）。



他汀类药物可以减少胆固醇合成，加速血清 LDL 分解代谢，还可抑制 VLDL 合成。因此他汀类能显著降低血清 TC、LDL-C、ApoB 和 TG 水平，并轻度升高 HDL-C 水平。临床试验首次证实他汀类可降低冠心病死亡率和患者的总死亡率，在冠心病二级预防中有重要作用，对基线胆固醇不高的高危人群中，他汀类治疗能获益。强化他汀治疗的临床试验显示与常规剂量他汀类相比，冠心病患者强化他汀治疗可进一步降低心血管事件，但降低幅度不大，且不降低总死亡率。研究还证实他汀类药物可逆转冠状动脉粥样硬化斑块。

目前他汀类在心血管病高危人群一级预防中的作用也已得到肯定，但在心血管病低危人群中的应用效果有待于进一步研究。他汀在卒中、老年人、糖尿病及高血压患者中有临床获益。但中国的临床研究证据不支持 ACS 患者 PCI 术前短期强化他汀治疗的心血管获益，最新国外指南也未对 PCI 围术期短期强化他汀干预策略予以推荐。

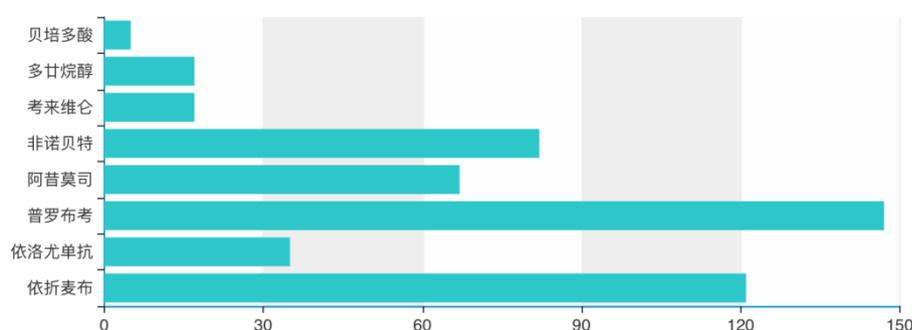
他汀类药物是目前最强效降低血浆胆固醇的药物，也能加速降低三酰甘油，升高高密度脂蛋白胆固醇。目前临床上应用的他汀类调脂药有洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀以及中成药血脂康。

本次调研显示，在一线临床中，医生常用的他汀类药物是阿托伐他汀、瑞舒

伐他汀、血脂康、辛伐他汀、普伐他汀和氟伐他汀。

2.5 临床常见的非他汀类药物现状

在本次调研中，29.94%的医生选择了普罗布考；24.64%的医生选择了依折麦布；16.7%的医生选择了非诺贝特；13.65%的医生选择了阿昔莫司；7.13%的医生选择了依洛尤单抗；3.46%的医生选择了考来维仑；3.46%的医生选择了多廿烷醇；1.02%的医生选择了贝培多酸。



上面已经提到，即使应用包括高强度他汀类药物在内的规范治疗，**LDL-C 水平达标的患者也仅占 30%~40%**。并且**他汀类药物也存在副作用**：①肝功能异常：主要表现为转氨酶升高，发生率 0.5%~3.0%，呈剂量依赖性。对于 ALT 和（或）AST 升高达正常值上限 3 倍以内者，可在原剂量或减量的基础上进行观察，部分患者经此处理后转氨酶可恢复正常。升高达正常值上限 3 倍以上及合并总胆红素升高患者，应减量或停药。失代偿性肝硬化及急性肝功能衰竭是他汀类药物应用禁忌证；②肌肉不良反应：包括肌痛，肌炎和横纹肌溶解。患者有肌肉不适和（或）无力，且连续检测肌酸激酶呈进行性升高时，应减少他汀类剂量或停药；③长期服用他汀有增加新发糖尿病的危险，发生率 10%~12%，属他汀类效应。但其总体益处远大于新增糖尿病危险，因此无论是糖尿病高危人群还是糖尿病患者，只要有他汀类治疗适应证者都应坚持服用此类药物；④其

他如认知功能异常，多为一过性。对肾功能无不良影响。还可能有头痛、失眠、抑郁及消化不良、腹泻、腹痛、恶心等消化道症状。

对于 ASCVD 风险较高的患者、对他汀类药物不耐受患者，或者使用他汀类药物治疗 LDL-C 不能达标的患者，需要加用非他汀类药物。非他汀类降脂药物包括贝特类、烟酸类、胆固醇吸收抑制剂、抗氧化剂（普罗布考）、PCSK9 抑制剂等。

2.5.1 普罗布考

普罗布考可以影响脂蛋白代谢，使 LDL 易通过非受体途径被清除。常用剂量为每次 0.5g，2 次 /d。主要适用于高胆固醇血症，尤其是 HoFH 及黄色瘤患者。普罗布考具有显著的抗氧化作用。可以抑制泡沫细胞的形成，延缓动脉粥样硬化斑块的形成，消退已形成的动脉粥样硬化斑块。所以普罗布考单用或联合他汀应用，可显著增强斑块的血管内超声回声强度，有效稳定斑块。普罗布考临床数据日本长达 20 年的 POSITIVE 研究显示，对于动脉粥样硬化性疾病的高危人群常规治疗，联合普罗布考显著降低心血管事件的发生风险 87%，且未发现心脏毒性。国内外研究和 Meta 分析显示，普罗布考能抑制血管内膜增生，改善管腔内镜丢失，有效降低经皮冠状动脉介入术后再狭窄。单独使用普罗布考 PCI 术后再狭窄降低 60%，与其他药物联合应用再狭窄降低 70%。普罗布考本身对肝脏无损害。调脂减轻高脂饮食对肝脏损害的同时，通过抗炎、抗氧化、促进胆汁酸合成和排泄等机制显著改善肝功能。高血脂、非酒精性脂肪肝病病人服用普罗布考，谷丙转氨酶和谷草转氨酶从服药前的 93.5 单位每升和 80.4 单位每升分别降低到实验结束时的 41.8 单位每升和 35.9 单位每升。普罗布考通过抗氧化和降胆固醇作用，延缓糖尿病肾病进展，并延迟开始血液透析治疗的时间。

2.5.2 依折麦布

依折麦布属于胆固醇吸收抑制剂，能有效抑制肠道内胆固醇的吸收。研究表明 ACS 患者在辛伐他汀基础上加用依折麦布能够进一步降低心血管事件。二者联合治疗对改善慢性肾脏疾病 (CKD) 患者的心血管疾病预后具有良好作用。依折麦布推荐剂量为 10 mg/d。其不良反应轻微且多为一过性，主要表现为头痛和消化道症状，与他汀联用也可发生转氨酶增高和肌痛等副作用，禁用于妊娠期和哺乳期。

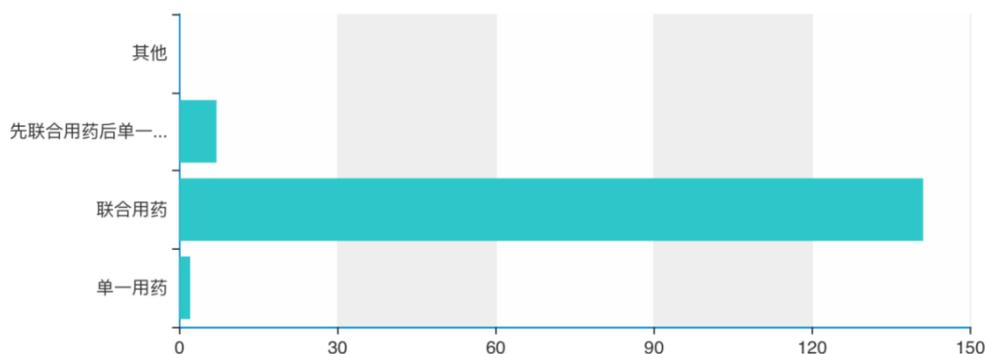
2.5.3 非诺贝特

非诺贝特属于贝特类，可激活 PPAR α 和 LPL 而降低血清 TG，升高 HDL-C。常用的贝特类药物有：非诺贝特，每次 0.1 g，3 次 /d；微粒化非诺贝特每次 0.2 g，1 次 /d；吉非贝齐每次 0.6 g，2 次 /d；苯扎贝特每次 0.2 g，3 次 /d。常见不良反应与他汀类药物类似，发生率均 <1%。

根据本次调研的结果，临床最常见的非他汀类药物依次为普罗布考、依折麦布和非诺贝特。

2.6 降脂达标最有效的用药方式

在本次调研中，94%的医生的选择了联合用药；4.67%的医生选择了先联合用药后单一用药；1.33%的医生选择了单一用药，无人选择其他。



随着研究证据的不断涌现,国际上发布的指南和专家共识关于调脂药物联合应用的建议,从不推荐联用调脂药物到根据患者血脂水平及类型进行多种调脂药物搭配,调脂药物联合应用已成为临床调脂治疗的一大趋势。

2013 年美国心脏病学会/美国心脏协会发布的《2013 版成人降胆固醇治疗降低动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 风险指南》,根据 AIM-HIGH 和 FIELD 等临床试验的数据,认为非他汀类药物疗法不足以有效降低 ASCVD 风险,并可能造成不良事件,因此不建议在他汀类药物基础上合用非他汀类药物。而《2014 美国国家脂质协会血脂异常治疗指南建议书》**在更广泛的证据基础上提倡对于不能达到 LDL-C 和非 HDL-C 目标的患者,除了他汀类药物外还应使用非他汀类药物。**

2016 年美国心脏病学年会上发布了 ASCVD 风险管理中降低 LDL-C 的非他汀治疗专家共识,提出了具体的非他汀类药物治疗的决策路径,确定了 4 个可在他汀类药物基础上加用非他汀类药物的患者群体,其中对于 ASCVD 患者,若使用最大耐受剂量他汀类药物无法达到 LDL-C 目标时,建议在他汀类药物治疗中加入依折麦布,必要时再加前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂。

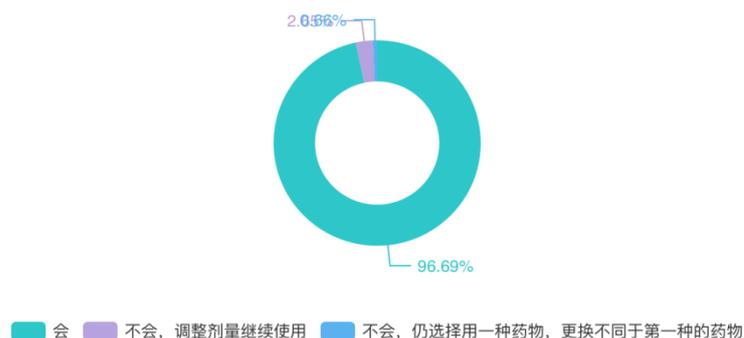
《2016 中国成人血脂异常防治指南》、《2018 年美国心脏协会血脂管理指南》以及《2019 欧洲心脏病学会/欧洲动脉硬化学会 (ESC/EAS) 血脂异常管理

指南》均提出建议，对于具有极高风险的 ASCVD 患者，经过最大耐受剂量的他汀类药物治疗后胆固醇水平仍不达标或不耐受者，可将他汀类药物和依折麦布联合进行治疗。经最大剂量调脂药物（如他汀类药物联合依折麦布）以及生活方式治疗，LDL-C 水平仍不达标的 ASCVD 患者，可考虑加用 PCSK9 抑制剂，将不同作用机制的调脂药物的组成三联合用。对于患有混合型高脂血症，在他汀类药物治疗后甘油三酯（TG）或 HDL-C 水平仍控制不佳的高危患者，可考虑他汀类药物与贝特或鱼油制剂 ω -3 脂肪酸联用。

可以清晰地看到，国际医学界在逐渐认可和推广不同作用机制的药物联合用于降脂，在本次调研中，几乎所有医生都认可联合用药用于调脂。

2.7 单一药物调脂不达标，后续方案

在本次调研中，96.69%的医生选择使用联合用药；2.65%的医生选择不使用联合用药，而会调整单一药物的剂量，继续用于相关患者；0.66%的医生选择不使用联合用药，而是使用另外一种药物，继续单一药物治疗。



《中国血脂管理指南（2023 年）》里提到，他汀类药物是降胆固醇治疗的基础，但其剂量增倍，LDL-C 降低效果只增加 6%，而且有潜在的副作用，如肝功能损害、肌病及新发糖尿病等。我国急性冠脉综合征强化降脂研究（CHILLAS）提示他汀类药物增加 1~2 倍剂量并未进一步减少心血管事件。

上述已经提到，国际和国内都在推荐联合用药用于降脂。由于他汀类药物作用肯定，不良反应少，可降低总死亡率，联合调脂方案多由他汀类与另一种作用机制不同的调脂药组成。

在 2015 年依折麦布或辛伐他汀联合调脂药物国际性试验数据发布以前，Morrone 等和 Gudzone 等分别对 27 个和 36 个临床研究进行了荟萃分析。结果显示，在他汀类药物治疗中加入依折麦布较他汀单药治疗最高可以降低 15%~25% 的 LDL-C 水平，且联合用药还有助于 TC、载脂蛋白 B (Apo B)、non-HDL-C 和 TG 等其他指标的达标。该临床试验结果未显示他汀类药物联合依折麦布可以减少心血管事件的发生。

2015 年，IMPROVE-IT 试验的数据发布在《新英格兰杂志》。该研究是一项国际多中心、随机、双盲、对照的临床试验。自 2007 年开始，陆续纳入来自 39 个国家共计 18 144 例的急性冠脉综合征 (ACS) 患者。患者随机接受辛伐他汀或辛伐他汀联合依折麦布治疗，中位随访时间为 6 年。1 年后，患者 LDL-C 平均水平在辛伐他汀单药组和联合用药组分别为 69.9 和 53.2 mg/dL。在接下来的随访中，较之单药组，联用依折麦布组使主要终点（包括心血管死亡、非致死性卒中、主要冠脉事件）降低 6.4% (P=0.016)，且 3 个次要终点也有显著降低。安全性结果显示，联合用药组与他汀单药治疗组安全性的差异无统计学意义。该试验是第一个证实非他汀类药物与他汀类药物联合使用可显著降低心血管结局的试验。该试验证明了辛伐他汀与依折麦布联用可以更有效地降低 LDL-C 水平、减少心血管事件残留风险且不增加不良反应。

2015 年发表在《新英格兰医学杂志》的 2 项随机对照试验——ODYSSEY 和 OSLER 试验，分别研究了 PCSK9 抑制剂 alirocumab 和 evolocumab 单

克隆抗体疗法对已使用最大耐受剂量他汀类药物患者的 LDL-C 影响。ODYSSEY 试验将患者随机分为在他汀类药物基础上联用 alirocumab 组和他汀类药物加空白对照的安慰剂组。结果显示 alirocumab 组与安慰剂组相比,可使 LDL-C 水平显著降低 62%。经析因分析发现,主要心血管事件 (MACEs) 发生率也显著降低 (1.7% vs. 3.3%)。OSLER 试验结果显示,12 周后,evolocumab 组与他汀单药组相比,LDL-C 降幅达 61%,MACEs 发生率同样显著降低 (0.95% vs. 2.18%)。在安全性方面,与对照组相比,联合用药不良事件的发生率方面差异没有统计学意义。但有些遗憾的是,以上 2 项研究均为探索 PCSK9 抑制剂疗效和安全性的短期试验,ODYSSEY 观察时间为 24 周,OSLER 为 12 周。

2017 年发布的 FOURIER 试验是首个证明在他汀类药物的基础上加入 PCSK9 抑制剂可以显著降低心血管风险的国际多中心长期临床试验。27 564 例 LDL-C>70 mg/dL 的 ASCVD 患者被随机分配到 evolocumab 组和安慰剂组,中位随访时间为 2.2 年。结果显示,与安慰剂相比,evolocumab 组的平均 LDL-C 降幅达 59%,且患者 MACEs 事件显著降低 (9.8% vs. 11.3%),不良事件的发生率也没有显著差异。目前的试验结果已经显示,无论是短期还是长期的安全性、降低 LDL-C 的有效性以及对 ASCVD 患者心血管事件的降低,PCSK9 抑制剂与他汀合用是有效且耐受性良好的药物之一。

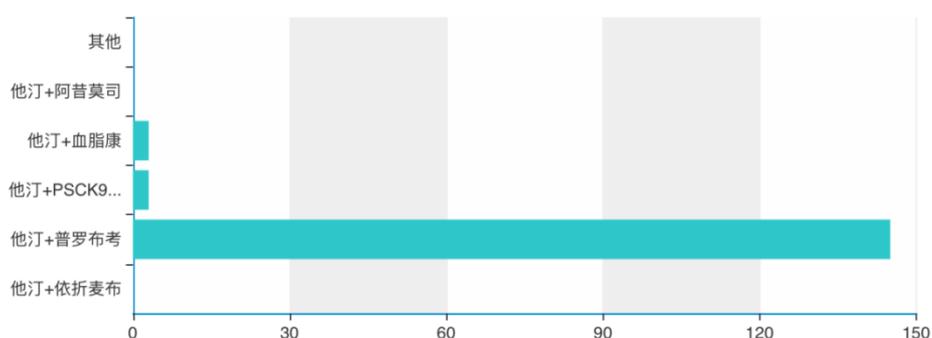
一项包含 53 个临床研究的 Meta 分析结果显示:贝特类药物具有对血脂谱全面改善的作用,可降低 TG 水平约 36%,降低 LDL-C 水平约 8%,升高 HDLC 水平约 10%。在 ACCORD-LIPID 试验中,具有心血管疾病高风险的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者被随机分配到辛伐他汀+非诺贝特治疗组和辛伐他汀+空

白对照组，平均随访为 4.7 年。结果显示，对比他汀单药治疗组，他汀类药物联合非诺贝特组 TG 水平降低 42 mg/dL，LDL-C 降低 19 mg/dL，HDL-C 水平升高 3 mg/dL，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，但 2 组主要复合终点 (致死性心血管事件、中风等) 无明显差异。亚组分析显示，对于高 TG，低 HDL-C 的患者，较他汀单药治疗，联合治疗可使主要心血管事件相对风险降低 31%。提示对于高 TG 和低 HDL-C 的 T2DM 患者，在他汀类药物基础上联用贝特可能有进一步的临床获益。但 2015 年发表的一项 Meta 分析结果显示，与贝特类单用相比，贝特类联合他汀类药物治疗可增加肾损伤风险。考虑到吉非贝齐与他汀类药物联用肌病发生率较高，应避免吉非贝齐与他汀类药物的联用，且在治疗时应注意监测肝肾功能和肌酶等指标。

多项临床试验已经证明联合用药可以显著提升降脂效果并降低不良反应，因此单一用药无效后，联合用药是最佳治疗方案。本次调研中，医生们的选择也印证了这一点。

2.8 如何搭配联合降脂方案

在本次调研中，96.03%的医生选择了他汀类+普罗布考；1.99%的医生选择了他汀类+PSCK9 抑制剂；1.99%的医生选择了他汀类+血脂康；无人选择他汀类+依折麦布、他汀类+阿昔莫司和其他。



普罗布考(丙丁酚)于 1977 年首先在美国上市,最初以降脂药应用于临床,主要降低血清胆固醇。近几年对其药理作用的认识不断深入,发现其有抗氧化及抗动脉粥样硬化作用,能够降低氧化低密度脂蛋白水平,预防或延缓动脉粥样硬化的发生和发展,同时还具有抗经皮冠状动脉介入术后再狭窄、防治心血管事件、保护肝脏等多种作用。

2.8.1 普罗布考调节血脂作用

普罗布考对非家族性高胆固醇血症和家族性纯合子及杂合子型高胆固醇血症都有明显的降低作用。短期用药 (< 3 个月)降低血清总胆固醇 (TC) 10% ~ 20%。降低低密度脂蛋白胆固醇 10% ~ 20%。长期用药 (> 3 年)可降低血清 TC 20% ~ 25%。

在各种脂蛋白成分中,低密度脂蛋白 (LDL) 所含胆固醇最多,普罗布考从降低胆固醇合成和增加胆固醇清除两种途径来降低血清胆固醇浓度。

①竞争性抑制胆固醇合成系中的限速酶-甲基羟戊二酰辅酶 A (HMC-CoA) 抑制胆固醇的生物合成并可抑制载脂蛋白 B 的合成从而减少 LDL-C 的生成。

②普罗布考可促进载脂蛋白 EmRNA 表达,使载脂蛋白 E 水平升高 2 ~ 4 倍,并增加血浆中胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 的水平,改变载脂蛋白 AI 的结构,抑制其合成,进而增强胆固醇的逆运转系统活性,促使外周组织包括病变的动脉壁将胆固醇转运到肝脏。此外,胆汁酸生物合成中的主要限速酶胆固醇 7 α -羟化酶

(CYP7) 的 5'端-278bp 处 C \rightarrow A 多态性对 LDL-C 的水平有显著影响,普罗布考通过增加 CYP7 的表达,促进血液中的胆固醇进入胆汁随粪便排出。人体内 60% ~ 80% LDL-C 的清除与肝细胞表面的 LDL 受体有关,普罗布考可使其数量增多,活性增强,从而增加胆固醇的清除。

2.8.2 抗氧化作用

普罗布考作为美国食品药品监督管理局 (FDA) 唯一认证的抗氧化药物是一种被摄入后能够富积于 LDL 并易于进入动脉内膜的抗氧化的物质。以往研究多认为其抗氧化作用主要来自于氧离子捕捉和断链抗氧化的特性。近年国内外研究发现普罗布考可诱导抗氧化防御酶血红素氧合酶 1 (HO-1) 的表达, 发挥其抑制脂质过氧化, 抗动脉粥样硬化作用。但是其作用于 HO-1 的具体机制尚未明确。研究表明普罗布考抗氧化作用分别是维生素 E、尼莫地平、维拉帕米、卡托普利的 5~6 倍、16 倍、95.5 倍和 104 倍。有实验喂食雄鼠高脂高胆固醇饮食 12 周后, 血清丙二醛 (MDA) 含量, ox-LDL 的含量, C 反应蛋白 (CRP) 活性, 谷胱甘肽 S 转移酶 (GST) 的活性增加, 总抗氧化能力 (T-AOC), 总超氧化物歧化酶 (T-SOD) 活性, 对氧磷脂酶-1 (PON1) 的活性降低, 普罗布考可逆转这些改变。

2.8.3 抗动脉粥样硬化作用

普罗布考的抗动脉粥样硬化作用已经在许多试验中得到证实: 研究者将 16 只家兔喂饲高胆固醇饮食, 8 周后, 随机分成两组: (1) 高胆固醇组 (每组 8 只): 维持高胆固醇饮食; (2) 普罗布考组 (每组 8 只): 同样饮食加普罗布考 6 周。对照组 (每组 8 只), 饲喂普通饲料 14 周。结果高胆固醇组, 主动脉有动脉粥样硬化病变, 内膜厚度明显增加, 与高胆固醇组相比, 普罗布考显著降低病变面积及内膜厚度。贾伟华等将 75 例确诊颈动脉粥样硬化斑块的患者双盲随机分成试验组 (n = 38) 和对照组 (n = 37), 对照组行常规治疗, 试验组在常规治疗的基础上, 加服普罗布考, 治疗后 4 个月试验组低回声斑块声学密度的背向散射积分值 (IBS) 较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 也显著高于对照组 (P

< 0.05)。

2.8.4 他汀类+普罗布考

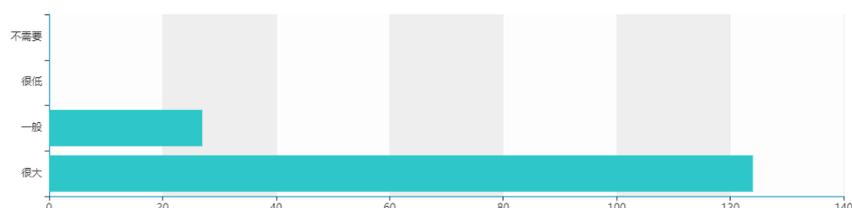
董晓柳等选取脑梗死合并糖尿病患者 146 例，采用随机数字表法分为两组，73 例患者采用瑞舒伐他汀治疗为对照组，73 例患者采用普罗布考联合瑞舒伐他汀治疗为观察组。治疗后，观察组患者颈动脉内膜中膜厚度、颈动脉内膜斑块面积、易损斑块检出率、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高敏 C 反应蛋白、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、S100 β 、尿微量白蛋白、NIHSS 评分均明显低于对照组，高密度脂蛋白胆固醇明显高于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者不良反应(肝肾功能异常、头晕头痛、皮疹、肌痛、恶心呕吐、胃肠道反应)发生率与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此，得出结论：普罗布考联合瑞舒伐他汀是治疗脑梗死合并糖尿病的有效方案，能减小颈动脉粥样硬化斑块，改善血脂状况，降低炎症因子水平，具有较高安全性。

马丽苹等将 120 例 80 岁以上脑梗死患者随机分为对照组和普罗布考组，每组各 60 例，两组患者均给予健康教育、饮食指导、适量运动、平稳控制基础疾病。对照组给予常规治疗：包括抗血小板聚集、降血压、降血糖、扩张冠状动脉等治疗，并应用瑞舒伐他汀降脂治疗；普罗布考组在给予对照组常规治疗基础上给予普罗布考治疗；均治疗 6 个月。对照组与普罗布考组治疗后 6 个月的比较：普罗布考组颈动脉内膜中膜厚度 (IMT) 减低、颈动脉内膜斑块缩小，TC、TG、LDL-C、HDL-C、oxLDL-Ab、hs-CRP、MMP-9、IL-6、TNF- α 及神经功能缺损评分均降低更为明显，且均具有统计学意义。瑞舒伐他汀及普罗布考均具有稳定及缩小颈动脉粥样硬化斑块、降血脂、抗氧化、抗炎、改善神经功能缺损的作用，且瑞舒伐他汀联合普罗布考的治疗效果明显优于单独应用瑞舒伐他汀。

此次的调研结果显示，医生们最常用的降脂联合疗法是他汀类+普罗布考，而国内外的相关研究和试验也验证了该疗法的有效性和安全性。

2.9 调脂药需求

在本次调研中，82.12%的医生表示其科室或医院对调脂药的需求很大；17.88%的医生表示需求一般；无人选择很低和不需要。



根据世界卫生组织的数据，每年约有 1700 万人死于高脂血症，占全球总死亡人数的约 30%。高血脂在 60 岁及以上的老年人中较为普遍，在我国老年人群中，血脂异常的总患病率高达 47%。近年来，我国高脂血症的患病率显著上升，而且患者越来越年轻化。根据《中国居民营养与慢性病状况报告（2020 年）》，我国 18 岁及以上的居民中，高脂血症的总体患病率高达 35.6%，给社会健康带来了严重负担。

据统计，2022 年，我国的降脂药市场规模约为 470 亿元，年复合增长率为 10%。预计 2023 年，市场规模将超过 500 亿元。在存量患者和新增患者治疗需求的双重推动下，降脂药物市场拥有广阔的发展前景。

根据中康开思系统的数据，国内等级医院中，2023 年上半年降脂药销售额 TOP10 里，有 3 个药物的销售额超过了 10 亿元，其中阿托伐他汀钙以 21.87 亿元位居榜首，比第二名高出 9.5 亿元，阿托伐他汀钙的医院端市场占有率无可撼动。同时，新型的 PCSK9 生物制剂依洛尤单抗和阿利西尤单抗的销售额均进入 TOP10，排名第 4 和第 9 名，数额分别为 4.93 亿和 2.44 亿，爆发力量不容小

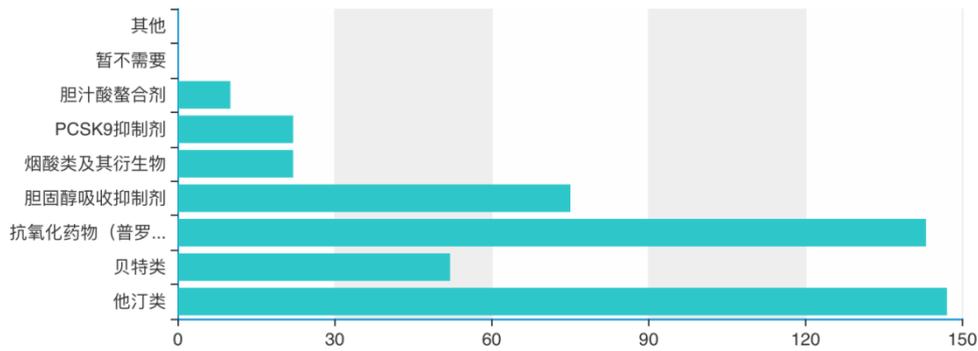
觑。

自国家集中采购政策实施以来，降脂药便成为备受关注的焦点，以期为高血脂患者提供高质量且价格合理的降脂药物。截至 2023 年上半年，在已经落地执行的八批国家集采中，共有 6 个降脂药被纳入。两款畅销药物阿托伐他汀和瑞舒伐他汀率先被纳入第一批集采，随后的第二批、第三批、第七批、第八批国采分别将辛伐他汀、匹伐他汀、依折麦布、复方降脂药氨氯地平阿托伐他汀纳入。尽管整个降脂药市场在国家集采政策的影响下出现了一定程度的收缩，但热门品种依然表现出色。目前，阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀市场已经开始回升。

此次调研显示，参与调研医生所在的科室和医院都对调脂药有着较大的需求，这正好印证了《中国心血管健康与疾病报告 2022》中对血脂异常的表述。我国血脂异常患者众多，对疗效好、安全性佳、价格经济的调脂药有巨大需求。

2.10 调脂药需求较大的品种

在本次调研中，31.21%的医生选择了他汀类药物；30.36%的医生选择了抗氧化药物（普罗布考）；15.92%的医生选择了胆固醇吸收抑制剂；11.04%的医生选择了贝特类药物；4.67%的医生选择了烟酸类及其衍生物；4.67%的医生选择了 PCSK9 抑制剂；2.12%的医生选择了胆汁酸螯合剂；无人选择暂不需要和其他。



《2016 年中国成人血脂异常防治指南》指出：改善生活方式是血脂异常治疗的基础措施，他汀类药物是血脂异常药物治疗的基石；调脂策略：首选他汀类。由于他汀类药物作用肯定，不良反应少，可降低总死亡率，联合调脂方案多由他汀类与另一种作用机制不同的调脂药组成。

动脉粥样硬化是缺血性脑卒中发生的独立危险因素，而动脉粥样硬化的发生主要是由于机体脂质代谢障碍、纤维组织增生、钙发生沉积，导致动脉血管内膜增厚，进而发生血管腔狭窄。随着动脉粥样硬化斑块面积的不断增加，缺血性脑卒中发生风险增加。因此，治疗动脉粥样硬化的关键是稳定动脉粥样硬化、预防斑块增加，从而减少脑卒中的发生。常规采用他汀类药物治疗，具有抗脂、抗炎的效果，以稳定动脉粥样硬化，满足临床治疗效果，但是**他汀类药物单用治疗效果存在一定的局限性**。普罗布考是一种新型抗氧化类降脂药物，可促进斑块内脂质清除和转运，抑制氧化反应，清除血管壁损伤产生的氧自由基。有研究显示，在常规治疗基础上联合应用普罗布考可以增强抗炎、抗脂的作用。

根据相关指南的推荐，以及上述提到的市场销售情况，不难看出他汀类药物是需求最大的调脂药。此次调研表明，除他汀类药物外，普罗布考因其安全性和独特的作用机制，也深受医生们的偏爱。

2.11 调脂药应具备的特点

在本次调研中，22.45%的医生选择了疗效；18.76%的医生选择了价格；18.26%的医生选择了不良反应小；15.58%的医生选择了性价比；14.74%的医生选择了适用人群；6.03%的医生选择了组成成分；3.52%的医生选择了品牌；0.67%的医生选择了其他。



《中华人民共和国药品管理法》规定：国家对药品管理实行药品上市许可持有人制度。药品上市许可持有人依法对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责。国务院药品监督管理部门主管全国药品监督管理工作。国家建立健全药品追溯制度。

中国对药品的安全性和有效性有着相当严格的监管制度，这保障了消费者的权益，因此如果一家药厂获得了国家相关部门的相关批文和证明，就足以表明其药品的有效性和安全性获得了国家的认可。每家药企在上市前也会进行临床试验，对于相关疗效和安全性的数据，医院也可以进行查看，由此选择出疗效和安全性俱佳的药品。

在疗效和安全性之外，就是价格。由于血脂异常属于慢性病，患者需要长期服药，这就对其产生了一定的经济压力。之前，在药品销售方面存在一些瑕疵，比如药品价格过高，使国民平均收入与医疗支出费用严重不符，影响民生；部分医生存在腐败问题，加重患者负担等。鉴于此，国家十四五规划（《中华人民共

和《国民经济和社会发展的第十四个五年规划和 2035 年远景目标纲要》) 中已明确了医疗保障改革的措施, 正式开启了医疗集采制度。目前, 已经完成 8 批集中采购, 第 9 批也正在进行中。值得注意的是, 目前美国也推行了药品集采制度, 虽然阻力很大, 但是美国政府还是顶住压力进行了集采, 由此可见, 即便是美国这样的世界顶级发达国家, 用药贵也是一个巨大问题。

从国家的相关制度中, 不难看出疗效、安全性和价格考量是药品销售的几个巨大因素。在本次调研中, 医生对于引入药品最重要的三个考量因素就是: 疗效、价格和安全性。

2.12 临床上对于血脂不达标患者的建议

在此次调研中, 医生们对血脂不达标患者给出了各自的建议, 其中出现较多的建议包括:

- 饮食控制+联合用药+中药
- 选择适合患者的药物, 联合普罗布考协同降脂
- 血脂不达标的会联合用药, 或者更换调脂用药
- 饮食+运动+合理调脂药物
- 联合调脂降糖抗氧化应激
- 联合用药降脂抗氧化应激逆转斑块降脂
- 联合用药, 强化治疗, 定期复查
- 联合用药, 他汀类加抗氧化剂及贝特类, 及中成药
- 联合不同机制的调脂药品
- 联合用药方案, 目前选用普罗布考 + 他汀, 或者他汀 + 依折麦布
- 对于血脂不达标的患者、要根据具体情况联合用药, 如果是甘油三酯不

达标、可以联合依折麦布。如果低密度脂蛋白或者胆固醇不达标的话，会联合普罗布考。普罗布考具有抗脂质过氧化作用：本品有显著的抗脂质过氧化作用，可抑制致炎因子、致动脉粥样硬化因子的基因表达和自由基介导的炎症，改善内皮舒张功能，从而抑制泡沫细胞和动脉粥样硬化斑块的形成、消退或减少动脉粥样硬化斑块。因此本品可抗血管成形术后再狭窄，具有很好的效果。

- 注意饮食，适当运动，保持心情舒畅联合降脂药物治疗
- 血脂不达标的，可以在使用他汀的同时联合非他汀类药物，强化降脂的同时，缓解药物引起的不良反应，可联合具有抗氧化作用的降脂药，协同增效，更多获益。
- 联合用药，首先阿托伐他汀加普罗布考，定期复查联合用药，首先阿托伐他汀加普罗布考，定期复查联合用药
- 对血脂不达标患者，可调整降脂药的种类或剂量，可以联合不同作用机制的调脂药，协同增效。在对调脂药做出变动后，要在 6 周内进行血脂复查，及时了解药物对机体的影响，更好的管理患者。
- 有时候会大剂量他定，必要时建议联合用药，如果有新药并且有好的疗效我们也愿意给患者有一个良好的治疗方案。提升医院知名度。
- 根据患者自身选择药物或者联合用药
- 因人而异，因地制宜，分人群调节

对于血脂不达标患者，定期筛查是必要的，需要时刻了解自己的血脂情况，药物治疗效果等，以便能够作出进一步的应对。《2016 年中国成人血脂异常防治指南》推荐 20~40 岁成年人至少每 5 年测量 1 次血脂(包括 TC、LDL-C、

HDL-C 和 TG); 40 岁以上男性和绝经期后女性每年检测血脂; ASCVD 患者及其高危人群, 应每 3~6 个月测定 1 次血脂。因 ASCVD 住院患者, 应在入院时或入院 24h 内检测血脂。

在治疗方面, 《2016 年中国成人血脂异常防治指南》的建议是: (1) 改善生活方式是血脂异常治疗的基础措施, 他汀类药物是血脂异常药物治疗的基石; (2) 防控 ASCVD 危险的首要干预靶点是降低 LDL-C。non-HDL-C 可作为次要干预靶点; (3) 调脂达标值见下表; (4) 策略: 首选他汀类。

表 3 不同 ASCVD 危险人群 LDL-C、non-HDL-C 达标值

危险等级	LDL-C (mmol/L)	non-HDL-C (mmol/L)
低危, 中危	<3.4%	<4.1
高危	<2.6	<3.4
极高危	<1.8	<2.6

国外推荐起始即高强度他汀, 但中国人群中强度他汀与欧美人群相比可达更低 LDL-C 水平, 增大剂量 LDL-C 达标率不增加且伴随着更高的肌病及肝酶上升风险 (二者均为欧洲患者的 10 倍)。指南建议中国人起始即给中等强度他汀类, 经适当调整后 TC 仍不达标可与其他调脂药物 (依折麦布) 合用。其他血脂异常的干预, 如 TG 升高治疗性饮食, 减轻体重, 戒烈性酒。严重高 TG (≥ 5.7) 首先考虑贝特类。

对于血脂不达标的患者, 一线医生认为要根据患者情况具体分析。首选是饮食和运动这种健康生活方式的调整, 其次是合理使用调脂药物。单用他汀类药物调脂后低密度脂蛋白胆固醇仍不达标的话, 可以选择联合普罗布考协调降脂。普罗布考具有抗脂质过氧化作用, 使 LDL 通过非受体途径被清除; 通过掺入 LDL 颗粒核心, 影响脂蛋白代谢, 抑制脂蛋白氧化修饰, 阻止 oxLDL 形成, 与他汀类药物联合使用, 可以全面抑制底物 LDL-C 形成, 血脂强效达标, 使患者获益。

3 总结：调脂任重而道远

心血管疾病 (CVD) 是全球范围内威胁人类生命健康的最主要的慢性非传染性疾病。动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 为主的 CVD (如缺血性心脏病和缺血性脑卒中等) 是我国城乡居民第一位死亡原因, 占死因构成的 40% 以上。近年来, 我国 ASCVD 的疾病负担仍继续增加, 防控工作形势严峻。

流行病学、遗传学和临床干预研究证据充分证实, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 是 ASCVD 的致病性危险因素。新近研究还提示, 其他含有载脂蛋白 B (ApoB) 的脂蛋白, 包括富含甘油三酯的脂蛋白 (TRL) 及其残粒, 以及脂蛋白(a), 也参与 ASCVD 的病理生理过程。

由此表明, 血脂异常已经成为我国居民的一个重要公共卫生问题。积极调脂治疗可以减慢已形成的粥样硬化斑块的进展, 甚至使其消退, 并有可能减低冠状动脉粥样硬化性心脏病的病死率。心血管病的危险因素越多, 发生缺血性心脑血管病的概率越大, 血脂控制就越要严格, 这样才能达到最佳的治疗和预防效果。

通过本次调研可以发现, 我国基层一线医生对血脂异常相关疾病和调脂药有着充分的了解; 在平时的临床实践中, 也经常遇到血脂异常相关患者; 一般会根据患者的具体情况, 为患者选择性价比较高的调脂药; 临床用药方面, 他汀类药物肯定是首选; 但为了较好的疗效和安全性, 通常会选择联合用药, 即他汀类药物联合一个非他汀类药物, 其中普罗布考是医生们选择最多的非他汀类药物; 目前医院和相关科室对调脂药的需求很大, 主要是他汀类药物和抗氧化药物 (普罗布考); 医院和科室在选择药物方面, 优先考虑的是药品的疗效、安全性和价格。

通过本次在基层医院医生中关于血脂管理及其用药偏好的调研, 还可以发现基层医生对于近期新上市的 PCSK9 抑制剂应用并不多, 原因可能是价格、市场

拓展等因素。

对于血脂异常问题，除了医生层面的治疗外，还应采取多方面的应对措施。在国家层面，应该加强食品安全监管，如阻止含过量不健康脂肪的食品上市等；还应加强血脂异常相关宣传和教育，让大众直观感受到高血脂所带来的危害，并清楚如何预防和应对；也要给出利好政策支持调脂相关领域的研究和相关药品的开发。在医疗企业层面，要主动了解血脂异常的发病情况，有针对性的开发相关药物和产品，做出适合中国患者的优质产品，并积极配合国家政策，让患者可以用能够承受的价格来获取相关药物和产品。而在普通大众层面，则要好好学习血脂相关知识，了解其中危害，从我做起，在点点滴滴的生活中做到低脂健康饮食、适度增加身体活动、控制体重、戒烟和限制饮酒等，保证自己的身心健康。

版权声明

版权属于医来说，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布，不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

由于调研方法及样本的限制，调查资料收集范围的限制，部分数据不能够完全反映真实市场情况。本报告只作为市场参考资料。

如有问题请联系 Yilaishuo2020

报告名：调脂药在基层医院应用现状的调研报告

出品：医来说

出品时间：2023年11月