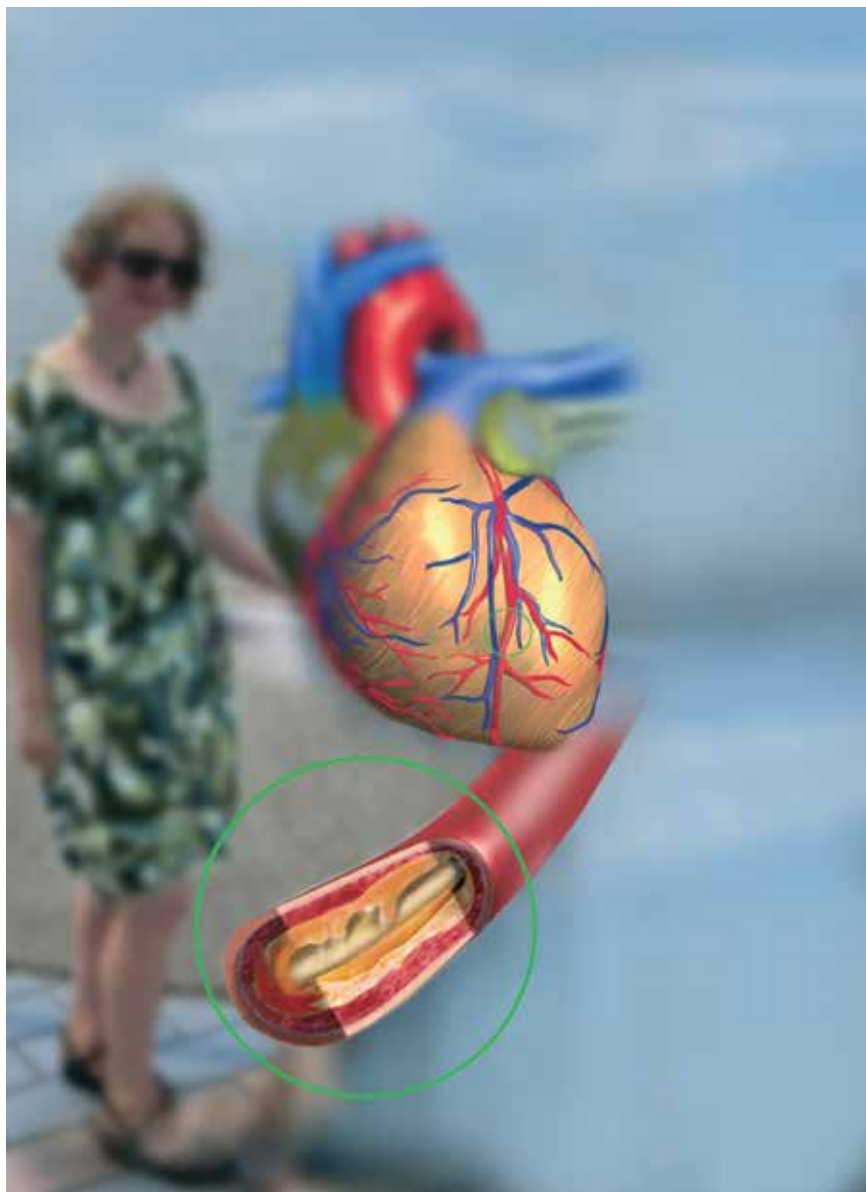


Zaburzenia lipidowe: twoje pacjentki mogą być niedostatecznie leczone

Robert B. Norris, MD, Joel Cardenas, MD, Nazanin Moghbeli, MD, Richard Nemiroff, MD

Około 64% kobiet, które umierają z powodu chorób układu krążenia, nie wykazuje wcześniej objawów tych chorób. Z oceną i leczeniem zaburzeń lipidowych nie należy czekać na wystąpienie objawów ze strony serca, zwłaszcza u chorych na cukrzycę.



Opis przypadku: 45-letnia kobieta prosi ginekologa o skontrolowanie stężenia cholesterolu, ponieważ jej 47-letniemu bratu wszczepiono ostatnio stent do tętnicy wieńcowej. Ginekolog jest jedynym lekarzem, u którego pacjentka była w ciągu ostatnich 5 lat, i w tym okresie nie było u niej oznaczone stężenie cholesterolu. U obojga rodziców pacjentki po 70 roku życia wystąpiła choroba wieńcowa. Pacjentka nie pali tytoniu, nie występują u niej inne znane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i nie jest jeszcze w okresie menopauzy. Jej ciśnienie tętnicze wynosi 120/80 mm Hg. Pacjentka przestrzega już ściśle diety ze względu na obawy przed chorobą serca.

Oznaczone na czczo parametry lipidowe są następujące:

- Cholesterol całkowity: 269 mg/dl
- Triglicerydy: 165 mg/dl
- Cholesterol we frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL): 58 mg/dl
- Cholesterol we frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL): 178 mg/dl

Czy u tej pacjentki należy rozpocząć leczenie hipolipemizujące?

Dr Norris, Clinical Assistant Professor of Medicine, Pennsylvania Hospital Department of Cardiology, University of Pennsylvania School of Medicine, dr Cardenas, Resident in Obstetrics and Gynecology, Pennsylvania Hospital, University of Pennsylvania School of Medicine, dr Moghbeli, Clinical Assistant Professor of Medicine, Pennsylvania Hospital Department of Cardiology, University of Pennsylvania School of Medicine, dr Nemiroff, Clinical Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, University of Pennsylvania School of Medicine.

Przesiewowe wykrywanie nieprawidłowych parametrów lipidowych i rozpoczęcie leczenia w przypadku ich stwierdzenia ma zasadnicze znaczenie. Nie należy czekać, aż u pacjentek wystąpi zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu. W Stanach Zjednoczonych na choroby układu krążenia (cardiovascular disease, CVD) umiera więcej kobiet niż mężczyzn, chociaż typowo CVD występują u mężczyzn w młodszy wieku.¹ Paradoksalnie największe obawy wśród kobiet budzą często nowotwory, ale to CVD są głównymi zabójcami kobiet. Każdego roku z powodu zawału mięśnia sercowego i związanych z nim chorób serca umiera sześć razy więcej kobiet niż z powodu raka piersi.¹

Mimo społecznej świadomości tego problemu CVD u kobiet wciąż są niedostatecznie rozpoznawane i leczone. Z tych i innych powodów rokowanie u kobiet, u których wystąpi choroba serca, jest często gorsze. Po zawale mięśnia sercowego umieralność w szpitalu wśród kobiet jest większa niż wśród mężczyzn, podobnie jak umieralność w dłuższej obserwacji.^{2,3} U kobiet stwierdza się również częstsze występowanie pozawałowej niewydolności serca.⁴ Chociaż wśród mężczyzn od 1980 roku zmniejsza się umieralność z powodu CVD, wśród kobiet nie obserwuje się podobnej tendencji spadkowej (rycina).^{1,5} Wśród wielu przyczyn tych różnic między płciami ważnym czynnikiem jest niedostateczne leczenie zaburzeń lipidowych. Dlatego tak ważne jest, aby leczenie nieprawidłowych stężeń lipidów rozpocząć już u osób zagrożonych incydentami sercowymi, u których jeszcze taki incydent nie wystąpił.

Stężenie cholesterolu: podstawowe informacje o dobrym i złym cholesterolu

Mimo że oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego może być przydatnym badaniem przesiewowym, klinicznie bardziej użyteczne jest oznaczenie poszczególnych frakcji lipidów, czyli lipidogramu. Ocena stężenia cholesterolu we frakcjach LDL

i HDL oraz triglicerydów umożliwi dokładniejszą ocenę ryzyka.

W większości laboratoriów stężenie cholesterolu LDL oblicza się na podstawie innych, łatwiejszych do oznaczenia parametrów, posługując się wzorem:

$$\text{LDL} = \text{cholesterol całkowity} - \text{HDL} - \text{triglicerydy} \div 5$$

Jeżeli jednak stężenie triglicerydów przekracza 200 mg/dl, dokładniejszym sposobem jest bezpośredni pomiar stężenia cholesterolu LDL.

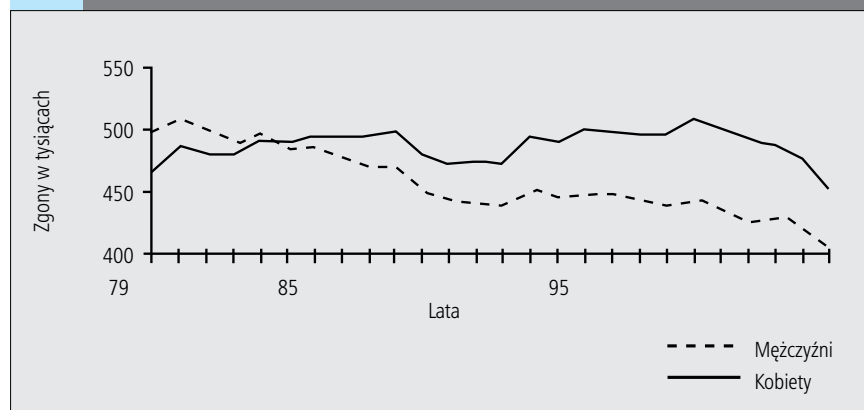
Obniżanie stężenia cholesterolu LDL. Obecnie głównym parametrem docelowym w leczeniu hipercholesterolemii jest stężenie cholesterolu LDL. Nie tylko stwierdzono, że większe wartości tego parametru korelują z częstszą zapadalnością na CVD, ale również wykazano, że zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w następstwie modyfikacji stylu życia lub zastosowania leków powoduje zmniejszenie tego ryzyka.⁶⁻⁸ W ciągu ostatnich 20 lat w wielu badaniach z użyciem statyn i innych leków hipolipemizujących oceniano korzyści ze zmniejszania stężenia cholesterolu LDL zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji.^{6,7} W większości badań wykazano, że u pacjentów otrzymujących statyny następuje względne zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych o 20-40%.⁹ Te wyniki doprowadziły

do przyjęcia bardziej agresywnych celów leczenia w zakresie stężenia cholesterolu LDL.

Dobry cholesterol. Stężenie cholesterolu HDL koreluje ujemnie z ryzykiem CVD.⁸ Przeciętne stężenie cholesterolu HDL wynosi 55 mg/dl u kobiet oraz 45 mg/dl u mężczyzn. W badaniach epidemiologicznych, takich jak Framingham Heart Study wykazano, że małe stężenie cholesterolu HDL jest czynnikiem ryzyka CVD niezależnie od stężenia cholesterolu LDL.⁸

Przeprowadzone badania dowodzą, że pacjenci z małym stężeniem cholesterolu HDL odnoszą korzyści z leczenia statynami, mimo że statyny zwykle powodują jedynie niewielkie zwiększenie stężenia cholesterolu HDL.¹⁰ W małych badaniach stwierdzono, że zwiększenie stężenia cholesterolu HDL za pomocą niacyny w połączeniu ze statyną może prowadzić do dalszego zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowych.^{11,12} Zasadnicze znaczenie ma jednak mechanizm zwiększania stężenia cholesterolu HDL. Torcetrapib (CP-529414), inhibitor białka transportowego estrów cholesterolu (CETP), który powodował istotne zwiększenie stężenia cholesterolu HDL, w dużej próbie klinicznej w rzeczywistości zwiększał częstość wystę-

RYCINA. Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród kobiet i mężczyzn w Stanach Zjednoczonych, 1979-2004



Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych w Stanach Zjednoczonych zmniejsza się od 1977 roku wśród mężczyzn, natomiast wśród kobiet istotnie się nie zmienia. Przedstawiono częstość występowania na 10 000 populacji skorygowaną względem wieku w odniesieniu do populacji Stanów Zjednoczonych w 2000 roku.¹

TABELA 1

Stężenie cholesterolu LDL u kobiet zwiększa się z wiekiem bardziej niż u mężczyzn

Wiek	Kobiety: mediana stężenia LDL (mg/dl)	Mężczyźni: mediana stężenia LDL (mg/dl)
20-34	109	119
35-44	115	132
45-54	129	140
55-64	143	135

Przed menopauzą stężenie cholesterolu LDL jest u kobiet niższe niż u mężczyzn. W okresie menopauzy u kobiet następuje wzrost stężenia cholesterolu, który powoduje, że stężenie cholesterolu LDL u mężczyzn i kobiet staje się podobne.¹⁸

powania incydentów sercowo-naczyniowych.¹³ Z dalszych prac nad tym lekiem zrezygnowano, chociaż trwają próby kliniczne z użyciem innych inhibitorów CETP.

Triglicerydy. Zwiększone stężenie triglicerydów również wiąże się z występowaniem CVD, chociaż jest to wyraźniejsze w analizach jednozmiennych niż wielozmiennych.¹⁴ Duże stężenie triglicerydów jest powiązane z kilkoma innymi czynnikami, które prowadzą do wzrostu ryzyka, takimi jak małe stężenie cholesterolu HDL, obecność małych, gęstych LDL, a także insulinooporność, jak w zespole metabolicznym i w cukrzycy. Obecnie za zwiększone przyjmuje się stężenie triglicerydów przekraczające 150 mg/dl.

Stężenie cholesterolu u kobiet i jego zmiany związane z wiekiem

Począwszy od okresu pokwitania stężenie cholesterolu HDL u kobiet jest większe o około 10 mg/dl i ta różnica utrzymuje się po menopauzie. Między pokwitaniem a menopauzą stężenie cholesterolu całkowitego i LDL jest u kobiet mniejsze niż u mężczyzn.¹⁵

Przed menopauzą stężenie cholesterolu całkowitego i LDL zaczyna się zwiększać.¹⁶ W niektórych badaniach wykazano, że ta tendencja wzrostowa utrzymuje się również przez kilka lat po menopauzie.¹⁷ Ostatecznie stężenie cholesterolu całkowitego i LDL u kobiet po menopauzie staje się podobne jak u mężczyzn (tab. 1).¹⁸

Doustne środki antykoncepcyjne mogą powodować zwiększenie stężenia triglicerydów i zmniejszenie wielkości cząsteczek LDL, natomiast zmiany stężenia cholesterolu LDL i HDL są zwykle bardzo niewielkie.¹⁹ Leczenie estrogenami wpływa na kilka parametrów lipidowych,²⁰ między innymi zmniejsza stężenie cholesterolu LDL oraz zwiększa HDL. Powoduje ono również wzrost stężenia triglicerydów, zwiększenie ilości małych, gęstych LDL oraz wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP).²⁰

Progesteron osłabia wpływ estrogenów na parametry lipidowe. Randomizowane próby kliniczne, w których oceniano substytucję hormonalną po menopauzie, mimo że kontrowersyjne, wskazują, że podawanie estrogenów i progestagenów nie odgrywa roli w prewencji choroby wieńcowej.^{21,22}

Ryzyko związane z zaburzeniami lipidowymi u kobiet może być inne niż u mężczyzn

Głównym celem leczenia zarówno u mężczyzn, jak i kobiet jest stężenie cholesterolu LDL, ale pewne badania wskazują na nieco mniejszą wartość predykcyjną w odniesieniu do występowania incydentów sercowo-naczyniowych u kobiet.^{23,24} Z drugiej strony zarówno w badaniu z Framingham, jak i Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) stężenie triglicerydów pozwalało lepiej przewidywać incydenty sercowe u kobiet niż u mężczyzn.^{8,25} W niektórych bada-

niach stwierdzono, że również małe stężenie cholesterolu HDL jest istotniejszym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet niż u mężczyzn.^{24,26}

Cukrzyca znacznie zwiększa ryzyko chorób serca. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest u chorych na cukrzycę równie duże jak u osób bez cukrzycy, ale z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie.²⁷ W badaniu z Framingham wykazano, że cukrzyca powoduje u kobiet 3-krotny wzrost ryzyka CVD skorygowanego względem wieku, natomiast u mężczyzn ten wzrost ryzyka jest 2-krotny.²⁸ Inne badania wskazują na jeszcze większe ryzyko u kobiet chorych na cukrzycę.²⁹ Ponadto wydaje się, że u kobiet rosnące stężenie glukozy we krwi na czczo zwiększa ryzyko choroby wieńcowej począwszy od niższych wartości tego parametru niż u mężczyzn.³⁰ Wraz z epidemią otyłości w Stanach Zjednoczonych nastąpiło znaczne zwiększenie zapadalności na cukrzycę typu 2.³¹

Te różnice między płciami pod względem ryzyka związanego z zaburzeniami lipidowymi mogą być szczególnie ważne, ponieważ obecne zalecenia National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)¹⁸ zostały opracowane na podstawie badań przeprowadzonych głównie u mężczyzn. W metaanalizie prób klinicznych z użyciem statyn, które zostały przeprowadzone w latach dziewięćdziesiątych XX wieku, obliczono, że kobiety stanowiły zaledwie 23% uczestników prób klinicznych dotyczących prewencji wtórnej oraz 10% prób klinicznych dotyczących prewencji pierwotnej.³² Konieczne są dalsze badania u kobiet, które umożliwiłyby ocenę, czy zwiększone stężenie cholesterolu i triglicerydów powinno być leczone w różny sposób u kobiet i mężczyzn.

Czy leczenie modyfikujące parametry lipidowe jest równie skuteczne u kobiet i mężczyzn?

Chociaż u kobiet ryzyko względne związane ze zwiększonym stężeniem cholesterolu LDL, małym cholesterolu

HDL oraz zwiększonym triglicerydów może być nieco inne, przeprowadzone badania sugerują, że kobiety odnoszą takie same korzyści z leczenia hipolipemizującego jak mężczyźni. W metaanalizie obejmującej kobiety uczestniczące w kilku wcześniejszych próbach klinicznych dotyczących leczenia hipolipemizującego wykazano, że zmiany parametrów lipidowych pod wpływem statyn nie różniły się istotnie między kobietami i mężczyznami, a zmniejszenie częstości występowania poważnych incydentów wieńcowych również było podobne u obu płci.³³

Dość duża liczba kobiet uczestniczyła w badaniu Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), przełomowej próbie klinicznej, w której pacjentów z chorobą wieńcową randomizowano do grupy otrzymującej statynę (simwastatinę) lub placebo.⁶ Wśród 4444 uczestników badania było 827 kobiet. Względne zmniejszenie ryzyka poważnych incydentów sercowo-naczyniowych wyniosło 34% u kobiet i 30% u mężczyzn i ta różnica nie była istotna statystycznie.

W badaniu Heart Protection Study (HPS) oceniano korzyści ze stosowania statyn u ponad 20 000 pacjentów z grupy dużego ryzyka, wśród których kobiety stanowiły blisko jedną czwartą.³⁴ Wśród otrzymujących statynę stwierdzono zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych o 24%, bez istotnej różnicy wyników leczenia między mężczyznami a kobietami.

Ostatnio w Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) oceniono korzyści ze stosowania statyn u pacjentów ze zwiększonym stężeniem CRP.³⁵ W tej próbie klinicznej uczestniczyło ponad 15 000 pacjentów, w tym 6801 kobiet. Znaczenie zwiększonego stężenia CRP u poszczególnych pacjentów pozostaje kontrowersyjne, podobnie jak wskazania do oceny tego parametru, ale wśród kobiet otrzymujących rosuvastatinę w badaniu JUPITER częstość występowania incydentów sercowych zmniejszyła się o 46% w porównaniu z otrzymującymi placebo.³⁵

Czy statyny mogą być niebezpieczne?

Potencjalne działania niepożądane mogą sprawiać, że wiele osób jest niechętnie nastawionych do przyjmowania statyn. Łączne ryzyko związane ze stosowaniem statyn jest jednak małe.³⁶ Chociaż w czasie tego leczenia u 1-2% chorych stwierdza się nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, nie obserwowano istotnego wzrostu częstości występowania niewydolności wątroby lub klinicznie istotnego zapalenia wątroby. Te zaburzenia badań czynności wątroby są niemal zawsze bezobjawowe, ustępują po przerwaniu przyjmowania statyny i nie wykluczają leczenia innym lekiem z tej klasy. Najbardziej niepokojącym działaniem niepożądanym statyn jest rhabdmioliza, która przy braku interakcji lekowych występuje z częstością około 1 na 10 000-20 000 osobołat leczenia.³⁷ Chociaż to ryzyko może być nieco większe u starszych kobiet o drobnej budowie ciała, wciąż jest małe, zwłaszcza jeśli u takich pacjentek stosuje się mniejsze dawki.³⁶ Niestety obawy dotyczące działań niepożądanych powodują, że to leczenie jest nieakceptowane przez wielu pacjentów, którzy mogliby odnieść z niego istotne korzyści.

Dlaczego nieprawidłowe wskaźniki lipidowe u kobiet są niedostatecznie leczone?

Chociaż częstość występowania chorób serca u kobiet jest większa niż u mężczyzn, mniej kobiet niż mężczyzn otrzymuje leki hipolipemizujące. W badaniu przeprowadzonym w 1997 roku, w którym oceniano leczenie u chorych z rozpoznąną chorobą wieńcową, docelowe stężenie cholesterolu LDL osiągnęło tylko 31% mężczyzn, ale zaledwie 12% kobiet.³⁶ W przeprowadzonej w 2005 roku analizie bazy danych z systemu opieki zdrowotnej typu opieki kierowanej (managed care), obejmującej ponad 8000 kobiet z chorobą wieńcową, cukrzycą lub wieloma czynnikami ryzyka, tylko u 12% stwierdzono opty-

malne stężenie cholesterolu LDL i HDL oraz triglicerydów zgodnie z zaleceniami American Heart Association z 2004 roku dotyczącymi prewencji u kobiet.³⁹ Inne badania potwierdziły, że kobiety są leczone statynami rzadziej niż mężczyźni i rzadziej osiągają docelowe wartości parametrów lipidowych zalecane w wytycznych.⁴⁰⁻⁴²

Wielu pacjentów przyczynia się do tego niedostatecznego leczenia, przywiązując większą wagę do prewencji nowotworów niż zapobiegania chorobom serca.⁴³ Obawy pacjentów dotyczące działań niepożądanych statyn i innych leków modyfikujących parametry lipidowe mogą również wpływać na przyjmowanie przez nich przepisanych leków. Wydaje się jednak, że zmienia się świadomość społeczeństwa w zakresie chorób serca i leczenia hipolipemizującego.

Ostatnio rozpoczęliśmy badanie, w którym kobiety z nieprawidłowymi wskaźnikami lipidowymi, kwalifikujące się do farmakoterapii, są losowo przypisywane do leczenia w specjalistycznej przychodni leczenia zaburzeń lipidowych lub leczenia prowadzonego przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej opiekującego się pacjentką (tradycyjne leczenie). Problemem okazał się brak zgody wielu pacjentek na randomizację po zapoznaniu się z protokołem badania. Te kobiety uznały, że powinny być leczone w przychodni leczenia zaburzeń lipidowych, a nie otrzymywać zwykłe leczenie.

Wielu lekarzy wciąż nie zdaje sobie sprawy z dużej częstości występowania chorób serca u kobiet. Nawet ci, których wiedza na ten temat jest odpowiednia, mogą wykazywać pewne uprzedzenia prowadzące do mniej agresywnego zapobiegania chorobom serca u kobiet. W badaniu, w którym oceniano, jakie leczenie zastosowałoby lekarze u hipotetycznych pacjentów ze słabo nasiloną miażdżycą tętnic wieńcowych, uznawali oni, że u 58-letniego mężczyzny ryzyko jest większe niż u kobiety po menopauzie o identycznej charakterystyce klinicznej i z takimi samymi wynikami badań laboratoryjnych.⁴⁴

TABELA 2

Wytyczne dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u kobiet

Zaadaptowane na podstawie: Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update

Duże ryzyko	Inne osoby z grupy ryzyka	Najmniejsze ryzyko
Choroba naczyniowo-mózgowa Choroba wieńcowa Choroba tętnic obwodowych Tętniak aorty brzusznej Przewłoka lub schyłkowa niewydolność nerek Cukrzyca Globalne ryzyko w skali Framingham >20%	≥1 czynnik ryzyka choroby wieńcowej: Palenie tytoniu Otyłość Przedwczesna choroba wieńcowa w wywiadzie rodzinnym Nadciśnienie tętnicze Zaburzenia lipidowe Inne czynniki ryzyka: nieprawidłowa dieta oraz słaba wydolność fizyczna Cechy subklinicznej choroby naczyń Zespół metaboliczny Mała tolerancja wysiłku fizycznego w próbie wysiłkowej	Bez czynników ryzyka

Zmiany stylu życia: zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększona aktywność fizyczna, zmiana diety, utrzymanie/zmniejszenie masy ciała

Lek w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL: statyna lekiem pierwszego wyboru	Globalne ryzyko w skali Framingham 10-20%	Wiele czynników ryzyka, ale ryzyko w skali Framingham <10%	Mniejsze ryzyko	Najmniejsze ryzyko
Docelowe stężenie LDL <100 mg/dl (<70 mg/dl u pacjentów z grupy największego ryzyka)	Lek w celu zmniejszenia stężenia LDL, jeżeli ≥130 mg/dl	Lek w celu zmniejszenia stężenia LDL, jeżeli ≥160 mg/dl	Lek w celu zmniejszenia stężenia LDL, jeżeli ≥190 mg/dl	Lek w celu zmniejszenia stężenia LDL, jeżeli ≥190 mg/dl

Statyny jako leki pierwszego wyboru w celu zmniejszenia stężenia LDL

Kiedy osiągnięto docelowe stężenie LDL, rozważyć leczenie w przypadku małego stężenia HDL lub zwiększonego TG u pacjentów z grupy dużego ryzyka, a także w przypadku ciężkich zaburzeń lipidowych

W Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women kobiety podzielono na 3 grupy w zależności od ryzyka. W grupie dużego ryzyka, tj. u kobiet z chorobą układu krążenia lub stanem związanym z równoważnym ryzykiem (w tym cukrzycą) w wytycznych zaleca się leczenie statyną w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL <100 mg/dl. U pacjentek z grupy największego ryzyka należy rozważyć leczenie w celu zmniejszenia stężenia LDL <70 mg/dl.

Grupa określona jako „Inne osoby z grupy ryzyka” jest duża i zróżnicowana. Wartość progowa stężenia LDL dla rozpoczęcia farmakoterapii może wynosić 130, 160 lub 190 mg/dl w zależności od ryzyka w skali Framingham oraz liczby i nasilenia czynników ryzyka. Zalecenia pozostawiają też możliwość oceny klinicznej i indywidualnej interpretacji. Niektórzy klinicyści mogą wybierać mniejsze docelowe stężenie LDL (tj. <100 mg/dl) u niektórych pacjentek z tej grupy, u których ryzyko jest największe, na przykład z udokumentowaną subkliniczną miażdżycą.

U kobiet bez znanych czynników ryzyka chorób układu krążenia w zaleceniach nie proponuje się stosowania leków hipolipemizujących, chyba że mimo modyfikacji stylu życia stężenie LDL pozostaje >190 mg/dl.

Kiedy osiągnięto docelowe stężenie LDL, można rozważyć leczenie w przypadku małego stężenia HDL lub zwiększonego triglicerydów (TG), zwłaszcza u pacjentek z grupy dużego ryzyka.

Źródło: poz. piśm. 46

Kobiety są wciąż niedostatecznie reprezentowane w badaniach naukowych, w których ocenia się wyniki leczenia modyfikującego parametry lipidowe. W przyszłych zaleceniach dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych konieczne może być też uwzględnienie różnic między płciami, takich jak potencjalnie większe znaczenie nieprawidłowego stężenia cholesterolu HDL i triglicerydów u kobiet.

U których kobiet należy kontrolować parametry lipidowe na czczo?

W wytycznych NCEP ATP III, opracowanych przez grupę ekspertów powołaną przez National Heart, Lung, and Blood Institute, zalecono rutynowe oznaczanie profilu lipoprotein na czczo (cholesterol całkowity, LDL, HDL i triglicerydy) u wszystkich dorosłych w wieku 20 lub więcej lat co najmniej raz na 5 lat.⁵

Częstsze badania przesiewowe należy rozważyć u kobiet, u których występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub stan przedcukrzycowy, otyłość czy choroba serca w wywiadzie rodzinnym, a także u pacjentek z rozpoznaną chorobą układu naczyniowego. U pacjentek z grupy dużego ryzyka uzasadnione jest wykonywanie badań przesiewowych raz w roku.

Kluczowe zagadnienia

- Każdego roku z powodu chorób serca umiera więcej kobiet niż mężczyzn.
- Przed menopauzą stężenie cholesterolu u kobiet jest niższe niż u mężczyzn, natomiast po menopauzie staje się podobne.
- Kobiety wymagają przesiewowej oceny w celu wykrywania zwiększonego stężenia cholesterolu, innych nieprawidłowych parametrów lipidowych oraz innych poddających się modyfikacji czynników ryzyka chorób układu krążenia.

U kogo należy rozważyć stosowanie leków modyfikujących parametry lipidowe?

Początkowym krokiem powinna być zazwyczaj ocena czynników ryzyka i parametrów lipidowych u pacjentki. U wielu pacjentek przydatne wskazówki można uzyskać dzięki obliczeniu 10-letniego ryzyka w skali Framingham. Ta skala umożliwi oszacowanie 10-letniego ryzyka wystąpienia CVD w zależności od wieku, płci oraz innych czynników ryzyka, w tym parametrów lipidowych (skala ryzyka Framingham jest dostępna na stronie: <http://hp2010.nhlbi.nih.net/atpiii/calculator.asp>). Należy jednak zwrócić uwagę na ważną kwestię: ta metoda może prowadzić do zaniżenia ryzyka u młodych kobiet, u których właściwsza może być ocena ryzyka w ciągu całego życia, a nie w ciągu 10 lat, ponieważ u kobiet CVD występują zwykle w późniejszym okresie życia.

American Heart Association opublikowało zalecenia dotyczące prewencji CVD u kobiet, wydane w 2004 roku, a następnie uaktualnione w 2007 roku.^{45,46} W tych zaleceniach stwierdzono, że optymalne parametry lipidowe wynoszą: stężenie cholesterolu LDL poniżej 100 mg/dl, cholesterolu HDL powyżej 50 mg/dl, triglicerydów poniżej 150 mg/dl oraz cholesterolu we frakcjach innych niż HDL (nie-HDL) poniżej 130 mg/dl (stężenie cholesterolu nie-HDL oblicza się odejmując stężenie cholesterolu HDL od stężenia cholesterolu całkowitego). W tych wytycznych (tab. 2) u kobiet z grupy dużego ryzyka zaleca się farmakoterapię (najlepiej statyną) w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL poniżej 100 mg/dl. Grupa

dużego ryzyka obejmuje pacjentki z rozpoznaną chorobą wieńcową oraz stanami, które wiążą się z takim samym ryzykiem jak w chorobie wieńcowej (choroba naczyniowo-mózgowa, naczyń obwodowych, cukrzyca, przewlekła choroba nerek lub oszacowane 10-letnie ryzyko w skali Framingham >20%).^{45,46} W zaleceniach stwierdzono również, że u kobiet z grupy bardzo dużego ryzyka zasadne jest zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL poniżej 70 mg/dl.^{45,46}

U pacjentek z grupy średniego ryzyka (z czynnikami ryzyka chorób serca i ogólnym 10-letnim ryzykiem wynoszącym 10-20%) w wytycznych zaleca się stosowanie leków hipolipemizujących, jeżeli mimo modyfikacji stylu życia stężenie cholesterolu LDL wynosi 130 mg/dl lub więcej. U kobiet, u których występują czynniki ryzyka i 10-letnie ryzyko bezwzględne wynosi poniżej 10%, w zaleceniach proponuje się stosowanie leków, jeżeli mimo modyfikacji stylu życia stężenie cholesterolu LDL przekracza 160 mg/dl. U kobiet, u których nie występują czynniki ryzyka, w wytycznych nie zaleca się farmakoterapii, jeżeli stężenie cholesterolu LDL nie przekracza 190 mg/dl. Kiedy uzyskano docelowe stężenie cholesterolu LDL, ale stężenie cholesterolu HDL jest małe lub stężenia triglicerydów bądź cholesterolu nie-HDL pozostaje zwiększone, u kobiet z grupy dużego ryzyka w wytycznych zaleca się rozważenie drugiego leku.^{45,46} Do leków, które zmniejszają stężenie triglicerydów lub zwiększają cholesterolu HDL, należą niacyna i fibraty.

Analiza przedstawionego przypadku

Czterdziestopięcioletnia pacjentka przedstawiona na początku tego arty-

kułu jest kandydatką do przesiewowej oceny stężenia cholesterolu. Wyniki oznaczeń parametrów lipidowych wskazują, że u pacjentki wskazane jest intensywne poradnictwo w zakresie stylu życia, mające na celu zmniejszenie stężenia lipidów oraz łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ocena za pomocą skali Framingham może u tej pacjentki prowadzić do zaniżenia ryzyka wystąpienia CVD, ponieważ nie uwzględnia się wtedy wywiadu rodzinnego, a obliczenie 10-letniego ryzyka może nie być najlepszym sposobem oceny ryzyka u stosunkowo młodej kobiety. Mimo to, nawet opierając się na obliczonym 10-letnim ryzyku wynoszącym 1%, w zaleceniach stwierdzono, że jeżeli przez zmiany stylu życia nie uda się zmniejszyć stężenia cholesterolu LDL poniżej 160 mg/dl, to należy rozważyć zastosowanie leku (najlepiej statyny). Ginekolog może sam przepisać ten lek lub też skierować pacjentkę do internisty lub specjalisty leczenia zaburzeń lipidowych.

Implikacje dla ginekologów

Ponieważ dla wielu kobiet lekarzem pierwszego kontaktu jest ginekolog, lekarze tej specjalności muszą zdamować sobie sprawę z różnych kwestii związanych z leczeniem zaburzeń lipidowych. Ginekolog powinien przesiewowo wykrywać nieprawidłowe parametry lipidowe u pacjentek, dla których pełni w praktyce rolę lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, a także być przygotowany na omówienie modyfikacji stylu życia. Trzeba umieć ocenić, które pacjentki są kandydatkami do farmakoterapii, a następnie zaplanować dalsze działania: albo samemu przepisywać im leki hipolipemizujące, albo kierować takie kobiety do innego lekarza.

Kobiety, u których występuje wiele czynników ryzyka, mogą wymagać specjalistycznej oceny przez kardiologa w celu wykrycia nie tylko jawnej klinicznie choroby, ale w niektórych przypadkach również subklinicznej miażdżycy.

W miarę dalszego zwiększania się świadomości zarówno dotyczącej

znacznej częstości występowania chorób serca, jak i znaczenia leczenia zaburzeń lipidowych coraz więcej kobiet będzie leczonych z powodu podwyższonego stężenia cholesterolu lub innych nieprawidłowych parametrów lipidowych. Jak wynika z danych przedstawionych na stronie internetowej American Heart Association, u około 64% kobiet umierających z powodu chorób układu krążenia wcześniej nie występują objawy tych chorób.¹ Nie należy zatem czekać u kobiety na wystąpienie objawów ze strony serca, aby zacząć u niej leczenie zaburzeń lipidowych.

Contemporary OB/GYN, Vol. 54, No. 11, November 2009, p. 28. Lipid disorders: You could be undertreating patients.

PIŚMIENICTWO

- American Heart Association. Facts: Women and cardiovascular diseases—Statistics 2009. www.americanheart.org/downloadable/heart/1236184538758WOMEN.pdf. Accessed November 9, 2009.
- Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, Steg PG. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation*. 2007;115(7):833-839.
- Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Int Med*. 2001;134(3):173-181.
- Hellermann JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Rodeheffer RJ, Reeder GS, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med*. 2002;113(4):324-330.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497.
- Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-1389.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Group. *N Engl J Med*. 1995;333(20):1301-1307.
- Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease—the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol*. 1988;4(suppl A):5A-10A.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-1435.
- 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(25):3046-3051.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345(22):1583-1592.
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990;323(19):1289-1298.
- Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al; ILLUSTRATE Investigators. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1304-1316. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007;357(8):835.
- 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(2):213-219.
- Gardner CD, Tribble DL, Young DR, Ahn D, Fortmann SP. Population frequency distributions of HDL, HDL (2), and HDL (3) cholesterol and apolipoproteins A-1 and B in healthy men and women and associations with age, gender, hormonal status, and sex hormone use: the Stanford Five City Project. *Prev Med*. 2000;31(4):335-345.
- Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas*. 1990;12(4):321-331.
- Van Beresteign EC, Korevaar JC, Huijbregts PC, Schouten EG, Burema J, Kok FJ. Perimenopausal increase in serum cholesterol: a 10-year longitudinal study. *Am J Epidemiol*. 1993;137(4):383-392.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421.
- O'Brien T, Nguyen TT. Lipids and lipoproteins in women. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(3):235-244.
- LaRosa JC. Outcomes of lipid-lowering treatment in postmenopausal women. *Drugs Aging*. 2002;19(8):595-604.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280(7):605-613.
- Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med*. 1993;153(19):2209-2216.
- Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the followup study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol*. 1990;131(1):32-47.
- Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2001;104(10):1108-1113.
- Miller VT. Lipids, lipoproteins, women and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 1994;108(suppl):S73-S82.
- Haffner SM, Lehto S, Rönkä M, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-234.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8-13.
- Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1751-1755.
- Levitsky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):264-270.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345(11):790-797.
- Bandyopadhyay S, Bayer AJ, Fonseca FA, et al. Age and gender bias in statin trials. *QJM*. 2001;94(3):127-132.
- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1999;282(24):2340-2346.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-2207.
- McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):89C-94C.
- Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004;292(21):2585-2590.
- Miller M, Byington R, Hunninghake D, Pitt B, Furber CD. Sex bias and underutilization of lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease at academic medical centers in the United States and Canada. Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) Investigators. *Arch Intern Med*. 2000;160(3):343-347.
- Mosca L, Merz NB, Blumenthal RS, et al. Opportunity for intervention to achieve American Heart Association guidelines for optimal lipid levels in high-risk women in a managed care setting. *Circulation*. 2005;111(4):488-493.
- Cooke CE, Hammerash WJ Jr. Retrospective review of sex differences in the management of dyslipidemia in coronary heart disease: an analysis of patient data from a Maryland-based health maintenance organization. *Clin Ther*. 2006;28(4):591-599.
- Petrella RJ, Merikle E, Jones J. Prevalence and treatment of dyslipidemia in Canadian primary care: a retrospective cohort analysis. *Clin Ther*. 2007;29(4):742-750.
- Yan AT, Yan RT, Tan M, et al; Vascular Protection (VP) and Guidelines Oriented Approach to Lipid Lowering (GOALL) Registries Investigators. Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met. *Am J Med*. 2006;119(8):676-683.
- Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, Robertson RM. Tracking women's awareness of heart disease: An American Heart Association national study. *Circulation*. 2004;109(5):573-579.
- Abuful A, Gidron Y, Henkin Y. Physicians' attitudes toward preventive therapy for coronary artery disease: is there a gender bias? *Clin Cardiol*. 2005;28(8):389-393.
- Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al; American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004;109(5):672-693.
- Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al; Expert Panel/Writing Group; American Heart Association; American Academy of Family Physicians; American College of Obstetricians and Gynecologists; American College of Cardiology Foundation; Society of Thoracic Surgeons; American Medical Women's Association; Centers for Disease Control and Prevention; Office of Research on Women's Health; Association of Black Cardiologists; American College of Physicians; World Heart Federation; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Nurse Practitioners. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*. 2007;115(11):1481-1501. Erratum in: *Circulation*. 2007;115(15):e407.