

Wytyczne dotyczące przepisywania statyn w okresie menopauzy



Gregory S. Pokrywka, MD, FACP, FNLA, NCMP

Pytanie. *W ostatnio przeprowadzonej dużej próbie klinicznej, badaniu JUPITER, wykazano skuteczność statyn w pierwotnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych u kobiet w okresie menopauzy.¹ W jakich sytuacjach ginekolog-położnicy powinni przepisywać statyny kobietom? Jakie są cele oraz ryzyko takiego leczenia i kiedy pacjentka powinna zostać skierowana do kardiologa?*

Odpowiedź. Dowody przemawiające za celowością stosowania statyn w pierwotnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych u kobiet były do niedawna dość nieliczne, głównie dlatego, że kobiety nie były dostatecznie reprezentowane w większości prób klinicznych dotyczących stosowania statyn.² Dostępne dowody były zasadniczo zgodne z dowodami uzyskanymi u mężczyzn, ale liczba kobiet, które trzeba leczyć w celu uniknięcia jednego incydentu, była większa, natomiast u kobiet uczestniczących w próbach klinicznych dotyczących prewencji wtórnej z użyciem statyn zgodnie obserwowano podobne zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego jak u mężczyzn. Badanie Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) znacznie rozszerzyło bazę danych na temat prewencji pierwotnej u kobiet.¹ W tej próbie klinicznej 17 802 zasadniczo zdrowych mężczyzn i kobiet (38%) zróżnicowanego pochodzenia etnicznego ze stężeniem cholesterolu we frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) poniżej 130 mg/dl i stężeniem białka C-reaktywnego oznaczanego

metodą wysokoczułą (hs-CRP, wskaźnik zapalenia w układzie naczyniowym oraz insulinooporności) wynoszącym co najmniej 2,0 mg/l przypisano losowo do grupy, w której podawano rosuwastatynę (w dawce 20 mg na dobę) lub grupy placebo. Główny złożony punkt końcowy oceniany w badaniu obejmował zawały mięśnia sercowego, udary mózgu, rewaskularyzacje tętnicze, hospitalizacje z powodu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych. Próbę kliniczną przerwano po obserwacji, której mediana wyniosła 1,9 roku, ze względu na istotną korzyść z leczenia stwierdzoną w grupie rosuwastatyny. Rosuwastatyna jest najsilniejszą statyną: w tym badaniu spowodowała zmniejszenie stężenia LDL-C o 50%, a stężenia hs-CRP o 37%. W grupie rosuwastatyny nie stwierdzono istotnego wzrostu częstości występowania miopatii ani nowotworów, natomiast zaobserwowano nieco większą częstość występowania nowych przypadków cukrzycy zgłaszanych przez lekarzy.

Intensywność i cele strategii zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego są proporcjonalne do wyników oceny tego ryzyka u poszczególnych pacjentów. Podstawą oceny ryzyka i leczenia pozostają zalecenia National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP).³ Ocena pięciu głównych czynników ryzyka – obciążających wywiadów rodzinnych w kierunku przedwczesnego występowania chorób układu krążenia, małego stężenia cholesterolu we frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C <50 mg/dl), wieku (powyżej 55 lat), palenia tytoniu oraz nadciśnienia tętniczego – w połączeniu z obliczeniem ryzyka w skali Framingham ułatwia określenie 10-letniego ryzyka incydentu sercowo-na-

czyniowego. U kobiet z grupy małego ryzyka również występują incydenty sercowe, co doprowadziło do opracowania koncepcji oceny ryzyka w ciągu całego życia (lifetime risk evaluation): kobiety w wieku powyżej 50 lat obciążone jednym czynnikiem ryzyka zalicza się do grupy zwiększonego ryzyka w ciągu całego życia.⁴ Do grupy dużego ryzyka zalicza się kobiety z rozpoznaną chorobą wieńcową, chorobą naczyniowo-mózgową, chorobą tętnic obwodowych, tętniakiem aorty brzusznej, schyłkową lub przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą lub 10-letnim ryzykiem w skali Framingham powyżej 20%.

Do grupy bardzo dużego ryzyka należą kobiety z rozpoznaną chorobą wieńcową oraz ostrym zespołem wieńcowym, licznymi nasilonymi lub źle kontrolowanymi czynnikami ryzyka bądź zespołem metabolicznym. W celu poprawy zdolności predykcyjnej oceny ryzyka wykorzystuje się badania obrazowe oraz wskaźniki zapalenia (np. hs-CRP). Bodźcem prowadzącym do powstawania blaszek miażdżycowych i występowania incydentów sercowo-naczyniowych jest zwiększona liczba aterogennych cząsteczek lipoprotein o małej gęstości (LDL). Tradycyjnie jako zastępczy wskaźnik cząsteczek LDL wykorzystuje się stężenie LDL-C, ale w warunkach, w których ryzyko u kobiet zależy coraz bardziej od insulinooporności (zespół policystycznych jajników, zespół metaboliczny, cukrzyca itd.), a także w przypadku zwiększonego stężenia triglicerydów (>130 mg/dl na czczo) lepsze są inne metody oceny cząsteczek LDL, takie jak ocena stężenia cholesterolu nie-HDL (różnica między stężeniem cholesterolu całkowitego a HDL-C), bezpośrednie oznaczenie apolipoproteiny B oraz ocena cząste-

Dr Pokrywka, director, Baltimore Lipid Center, assistant professor, Johns Hopkins University School of Medicine w Baltimore, Maryland.

czek LDL za pomocą rezonansu magnetycznego.⁵⁻⁶ Optymalne stężenie cholesterolu nie-HDL u kobiet zdefiniowano jako mniej niż 130 mg/dl. Należy zdawać sobie sprawę z tego, że duże stężenie HDL-C (>60 mg/dl) wcale nie musi być kardioprotekcyjne u kobiet, a stężenia lipidów i lipoprotein często istotnie zmieniają się w okresie menopauzy.

Wskazania do stosowania statyn

Stosowanie statyn (inhibitorów reduktazy hydroksymetyloglutarylokoenzymu A) jest najlepiej udokumentowanym, skutecznym i bezpiecznym sposobem zmniejszania liczby cząsteczek LDL u kobiet z grupy ryzyka. Statyny działają przez zmniejszenie wewnątrzwątrobowej puli cholesterolu, co prowadzi do odruchowego zwiększenia liczby receptorów LDL i ułatwienia usuwania cząsteczek LDL z krwiobiegu. Dane z prób klinicznych dotyczących zarówno prewencji pierwotnej, jak i wtórnej dowodzą, że statyny bezpiecznie zmniejszają częstość występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, chociaż trwają pewne dyskusje dotyczące tego, że zmniejszenie umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych i umieralności ogólnej w badaniu JUPITER było mniejsze od oczekiwanego.

W oczekiwaniu na nowe zalecenia National Cholesterol Education Program (NCEP ATP IV) zaleciłbym następujące zasady postępowania (oparte na zaleceniach American Heart Association, American College of Cardiology, American Diabetes Association oraz American Association for Clinical Chemistry⁷). Rozważyłbym leczenie statyną w standardowej dawce (powodującej zmniejszenie stężenia LDL-C o 30–40%) w połączeniu z terapeutycznymi zmianami stylu życia (wysiłek fizyczny, redukcja masy ciała itd.) w następujących sytuacjach:

- U wszystkich kobiet z grupy ryzyka ze stężeniem cholesterolu nie-HDL >120 mg/dl (zwłaszcza jeżeli stężenie HDL-C wynosi <50 mg/dl).
- U wszystkich kobiet z grupy dużego ryzyka ze stężeniem cholesterolu nie-HDL >120 mg/dl.

- U kobiet z grupy bardzo dużego ryzyka ze stężeniem cholesterolu nie-HDL >80 mg/dl, jeżeli nie ma przeciwwskazań do podawania statyn.

Dostępnych jest wiele różnych statyn, które różnią się głównie względną siłą zmniejszania liczby cząsteczek LDL.⁸ Statyny nie działają hepatotoksycznie, ale mogą powodować nieszkodliwe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. Po rozpoczęciu leczenia statynami aktywność aminotransferaz należy monitorować mniej więcej co 6 miesięcy. Wzrost aktywności nieprzekraczający trzykrotnie górnej granicy wartości prawidłowych nie jest powodem do niepokoju, natomiast osoby z aktywnością aminotransferaz przekraczającą ponad 3-krotnie górną granicę wartości prawidłowych wymagają dalszych badań, ale niekoniecznie przerwania leczenia statyną.

Przeciwwskazania do stosowania statyn obejmują aktywną lub niewyjaśnioną chorobę wątroby, ciążę oraz karmienie piersią. Kobiety w wieku rozrodczym mogą przyjmować statyny tylko wtedy, kiedy stosują jedną, a najlepiej dwie metody kontroli urodzeń i kiedy zostały poinformowane o potencjalnych zagrożeniach wynikających z leczenia (kategoria stosowania w ciąży – X). Statyny bardzo rzadko wywołują miopatię (nieprawidłowy stan mięśni charakteryzujący się zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej [CK] przekraczającym ponad 10-krotnie górną granicę wartości prawidłowych, bólami mięśniowymi i osłabieniem mięśni) i rabdomiolizę (ostra, ciężka choroba polegająca na niszczeniu mięśni szkieletowych, charakteryzująca się mioglobinurią i mioglobinemią). Pacjentkom stosującym statyny należy zalecać, aby niezwłocznie zgłaszały niewyjaśnioną bolesność mięśni, zwłaszcza jeżeli towarzyszy jej osłabienie, gorączka lub ogólne złe samopoczucie. Należy oznaczyć aktywność CK przed leczeniem, ponieważ niewielkie wzrosty aktywności są częste i nie wykluczają stosowania statyn. Do czynników ryzyka miopatii należą sytuacje okołoperacyjne, polipragmazja, drobna budowa ciała, du-

ża dawka statyny, niedoczynność tarczyicy oraz wiek powyżej 80 lat.

Pomimo tego rzadkiego potencjału działań niepożądanych statyny są równie bezpieczne jak kwas acetylosalicylowy (natomiast przynoszą więcej korzyści). Problem polega nie na tym, że statyny wywołują wiele działań niepożądanych, ale że wiele pacjentek unika statyn w obawie przed tymi działaniami.⁹ Do sytuacji, w których pacjentkę należy skierować do odpowiedniego specjalisty, należą:

- Wyżej wspomniane przeciwwskazania
- Bardzo duże stężenie triglicerydów (>500 mg/dl)
- Ponowny incydent sercowo-naczyniowy w trakcie leczenia hipolipemizującego
- Przedwczesna choroba układu krążenia (u kobiet w wieku <55 lat)
- Istotna dysfunkcja wątroby lub nerek
- Bardzo małe stężenie HDL-C
- Niemożność uzyskania docelowego stężenia cholesterolu nie-HDL nawet podczas leczenia dużą dawką statyny, chociaż w celu dalszego zmniejszenia stężenia cholesterolu nie-HDL do statyny można po prostu bezpiecznie dołączać takie leki, jak kolesewelam (kiedy stężenie triglicerydów wynosi <300 mg/dl) i ezetimib.

Dr Pokrywka pracuje dla biur prasowych firm AstraZeneca, Daiichi Sankyo, GlaxoSmithKline, Lupin, LipoScience i Merck Schering Plough.

(Uwaga: Opinie przedstawione w Contemporary OB/GYN są opiniami autorów i nie muszą być zgodne z oficjalnym stanowiskiem North American Menopause Society.)

Contemporary OB/GYN, Vol. 55, No. 6, July 2010, p. 20. Some guidelines for prescribing statins during menopause.

PIŚMIENNICTWO

1. 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.
2. Dayspring T, Pokrywka G. Pharmacotherapeutic decisions in menopausal women with cardiovascular risk. *Future Lipidology.* 2007;2(2):197-210.
3. 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.

4. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al, for the Expert Panel/Writing Group. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(11):1230-1250.

5. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al; American Diabetes Association; American College of Cardiology Founda-

tion. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*. 2008;31(4):811-822.

6. Dayspring T, Helmbold A. You have a new job: monitor the lipid profile. *OBG Management*. 2008;20(12):45-53.

7. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, et al; AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular

Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem*. 2009;55(3):407-419.

8. Cromwell B, Dayspring T, Richman MF. *Lipid and Lipoprotein Disorders: Current Clinical Solutions Pocket Guide*. Baltimore, MD: International Guidelines Center; 2009.

9. 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.