

Specifika léčby dyslipidémie u žen

Vaverková H.

III. Interní klinika –
nefrologická, revmatologická a endokrinologická
FN a LF UP Olomouc

Srdce mužů a žen jsou rozdílná

- KVO se u žen vyskytují ~ o 10 let později než u mužů - vliv estrogenů, KV riziko se rychle zvyšuje po menopauze.
- RF KVO stejné u mužů i u žen, některé RF u žen obzvláště závažné: DM, ↓ HDL-C, ↑TG, FH, deprese.
- Období přechodu do menopauzy samo vs. RF – hormonální změny, ↑ BMI, ↑ pasu, ↑TK, změny lipidů , pro-zánětlivé a protrombogenní faktory – efekt RF větší než v pre- a post-menopauze.
- Pohlavní rozdíly v patofyziologii AS a KVO.
- Pohlavní rozdíly v klinických projevech KVO.
- Pohlavní rozdíly v diagnostice KVO.
- Pohlavní rozdíly ve výsledcích léčby KVO.

Pohlavní rozdíly v rizikových faktorech a klinických projevech KVO

- Ženy mají IM o 10 let později než muži
- Pre-menopauzální ženy s IM mají vyšší mortalitu než muži, častější eroze plátu x muži a staré ženy dysrupci plátu.
- **Ženy častěji atypické symptomy bez bolesti na hrudi**
- Atypické symptomy – slabost, dušnost, netypická bolest
- Srdeční selhání nejčastějším typem KVO u žen (50% vs.28% u M), u mužů nejčastější koronární příhody.
- Ženy častěji SS se zachvalou funkcí LK
- Ženy méně často hypertrofie LK

Pohlavní rozdíly v patofyziologii a prezentaci ICHS

- Ženy se symptomy ICHS **častěji neobstrukční koronární léze, menší velikost arterií**, větší pozitivní remodelaci, větší role mikrocirkulace a vaskulární dysfunkce.
- Neobstrukční AS – větší dg. nejistota a terapeutická nerozhodnost.
- Menší průměr arterií přispívá k menší úspěšnosti revaskularizací.
- Ženy po revaskularizaci mají menší úlevu od symptomů, větší pokles fyzické zdatnosti, častější deprese a horší kvalita života.

Zhodnocení rizika před léčbou

- Vzhledem k často nenápadné klinické manifestaci KVO u žen je nutné včasné rozpoznání zvýšeného rizika a zahájení léčby, která je u žen většinou podceňována.
- **Před rozhodnutím o farmakoterapii je nutné zhodnotit vstupní riziko.**

Kategorie celkového KV rizika

Velmi vysoké riziko

Dokumentované KVO

(invazivně i neinvazivně), IM, AKS,
kor. revaskular., isch. CMP, ICHDK
DM2 s vysokým rizikem, DM1+MAB
CKD (GFR <30 ml/min/1,73 m²)
SCORE ≥10%

Vysoké riziko

Výrazně zvýšené RF

(familiární DLP, těžká hypertenze)
DM2 bez dalších RF
CKD (GFR <60 ml/min/1,73 m²)
SCORE ≥5% a <10%

Střední riziko

SCORE ≥1% a <5%

Riziko možno dále upravit podle
přítomnosti dalších RF

Nízké riziko

SCORE <1%

Diabetes odstraňuje výhodu ženského pohlaví z hlediska rizika KVO.

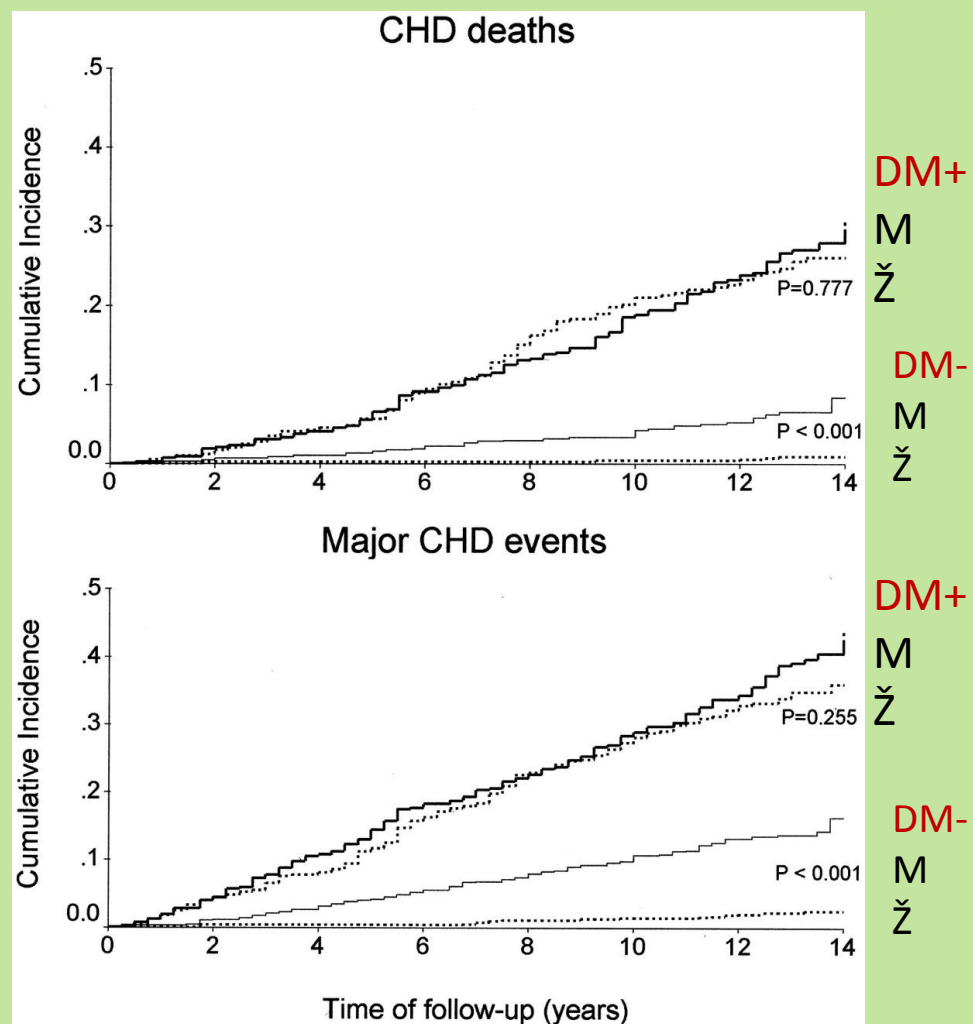
- **RF idukované DM2 více přispívají k riziku KVO u žen:**

- hypertenze (STK)
- HDL-C, TG, BMI
- velikost LDL částic

- DM2 u žen více interferuje s protektivními mechanismy ve stěně cévní a vede k výraznější aterogenezi a trombogenezi

**HR pro ICHS u Ž a M s DM2:
14,7 vs 2,8**

13-leté sledování 1296 osob bez DM2 a 835 osob s DM2 vstupně bez KVO.



Prediabetické ženy mají více aterogenních RF ICHS než prediabetičtí muži

- Ženy s konverzí prediabetického stavu na DM2 mají signifikantně větší zátěž RF ICHS než muži , zejména ↑ lačný inzulín, ↑↑ TG, ↓ HDL-C, ↑↑ LDL-C a ↑↑ DTK.
- **Větší zátěž RF AS před manifestací DM2 může vést k vyššímu RR ICHS u žen s DM2 ve srovnání s muži.**
- Muži s DM2 mají 2x zvýšené riziko ICHS
- **Ženy s DM2 mají 5x zvýšené riziko ICHS**

Zhodnocení rizika před léčbou

- **U žen, které nesplňují automaticky kriteria vysokého nebo velmi vysokého rizika, využít i další možnosti navýšení rizika nad rámec SCORE:**
- pozitivní RA, visc. obezita, MS, subklinická AS.
- Familiární hypercholesterolemie indikována k léčbě i u mladých dívek – dlouhodobá expozice ↑ CH.

Zahrnutí HDL-C k modifikaci odhadu rizika .

Ž
E
N
Y

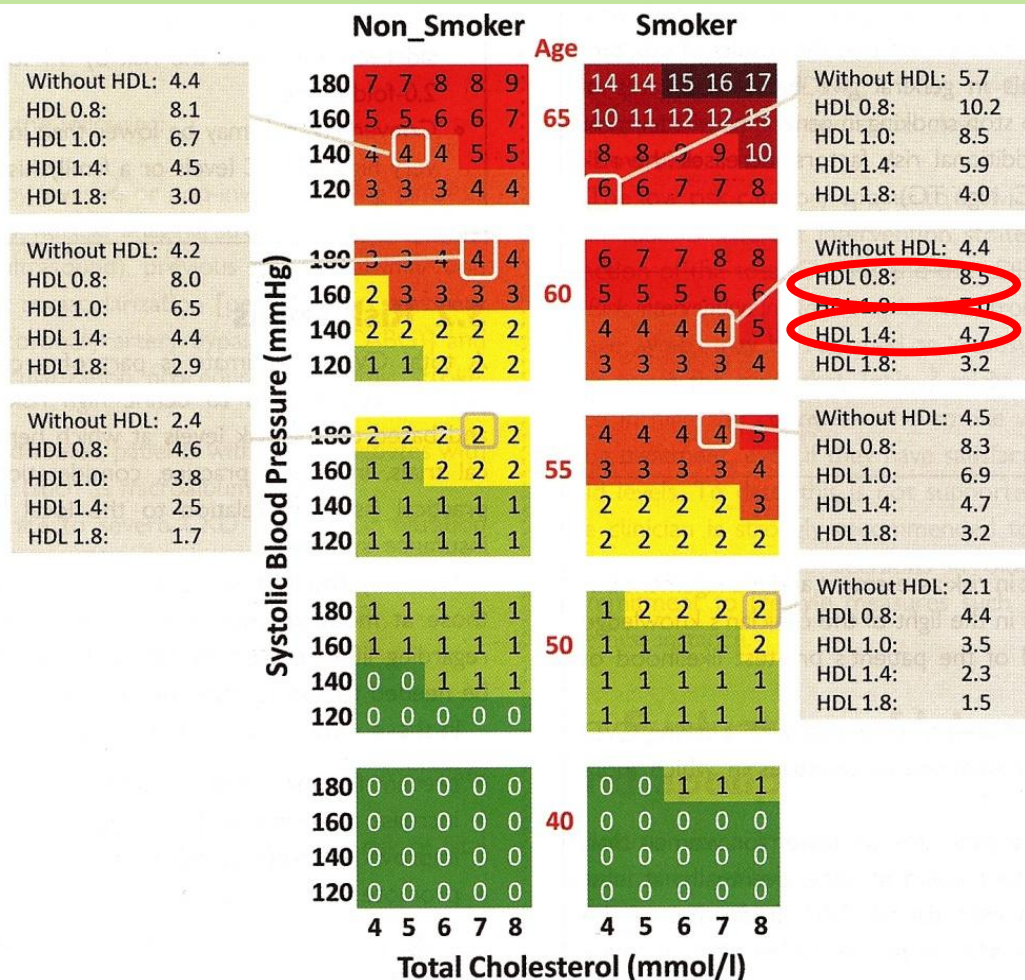


Figure 4 Risk function without high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) for women in populations at high cardiovascular disease risk, with examples of the corresponding estimated risk when different levels of HDL-C are included.

Riziko je vyšší než ukazují tabulky:

- Socio-ekonomický stav, sociální deprivace
- **Pozitivní rodinná anamnéza předčasného KVO**
(↑ u mužů 2x, u žen 1,7x)
- Obezita, zejména **centrální obezita**
- **U asymptomatických osob s preklinickou AS:**
 - AS pláty na karotickém UZ
 - A/B index <0,9
 - CT koronární kalciové skóre
- **Familiární hypercholesterolemie - indikována k léčbě i u mladých dívek – dlouhodobá expozice**
↑ CH.

FARMAKOTERAPIE K OPTIMALIZACI LIPIDOVÉHO PROFILU A SNÍŽENÍ REZIDUÁLNÍHO RIZIKA

STATINY

Další ↓ LDL-C

↓ TG a ↑ HDL-C

Fibráty

~~Niacin~~

Ezetimib

Pryskyřice

PCSK9 inhibitory

~~Lomitapid~~

Mipomersen

↑ HDL-C

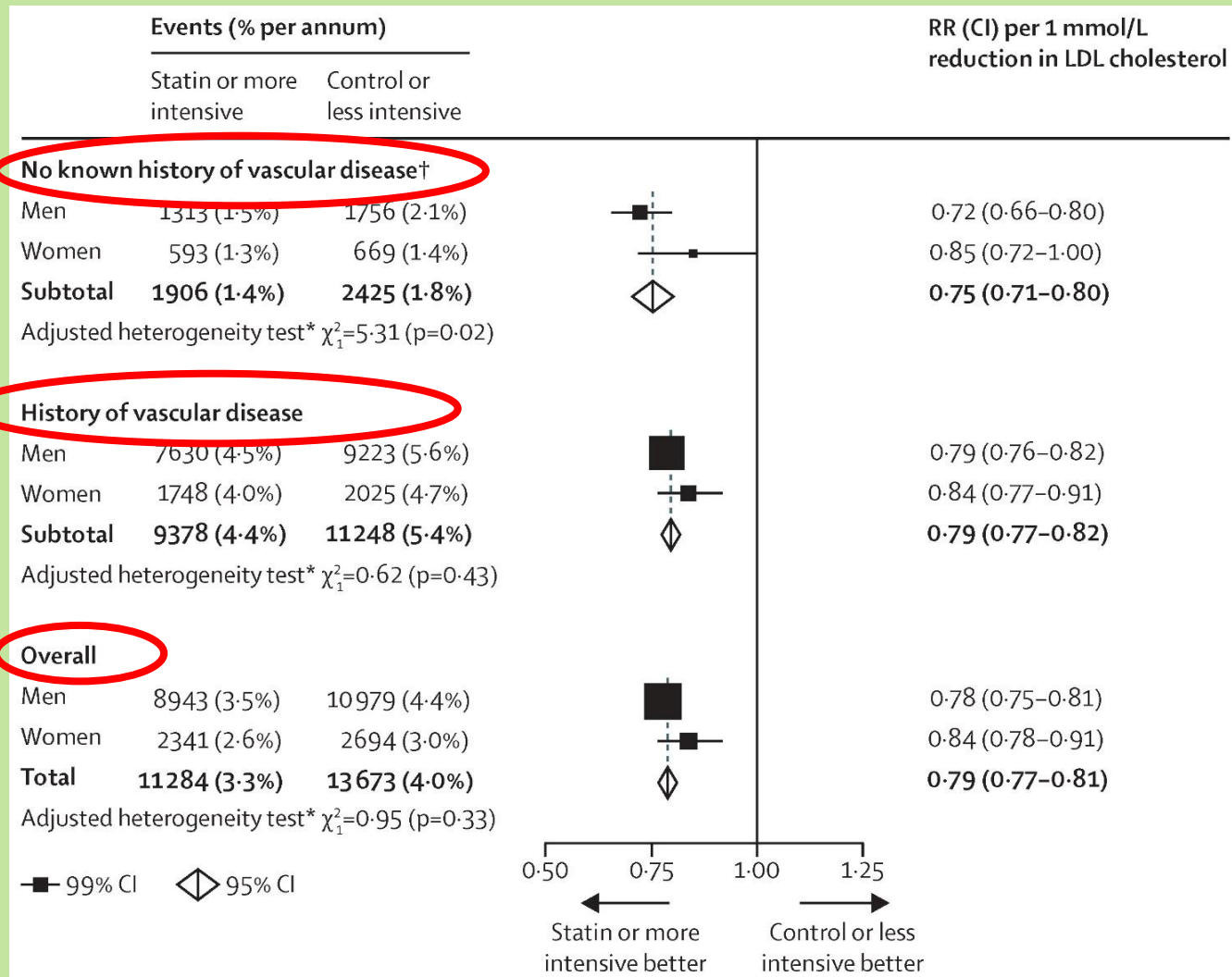
CETP inhibitory

LDL- aferéza

Efektivita statinové léčby v prevenci KVO u mužů a u žen

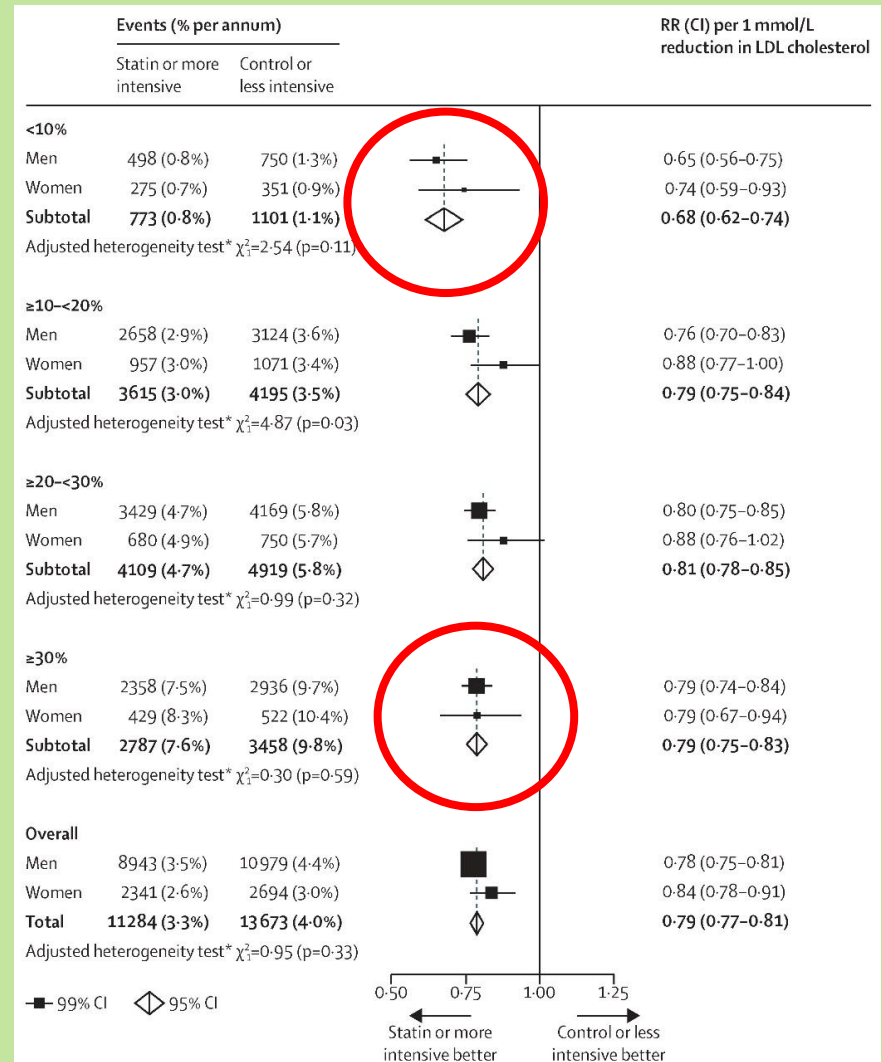
- Ženy ve statinových studiích málo zastoupené
- Meta analýza z r.2010 – u žen v sekundární prevenci účinek statinů nepochybný, v primární prevenci nemusí být tak efektivní jako u mužů ¹
- Meta-analýza CTT Collaboration database 2015: individuální data z 27 studií (22 statin vs kontrola, 5 studií více a méně agresivní statinová léčba), 174 000 osob, 47 000 žen ²
- Pokles LDL-C a TG stejný u mužů i žen
- ↓ LDL-C o 1 mmol/l = ↓ hlavních KVP o 21% se signif. snížením u mužů i u žen [RR 0.79 (CI 0.77-0.81; p<0.0001)].

Vliv snížení LDL-C o 1 mmol/L na hlavní KVP – vliv pohlaví

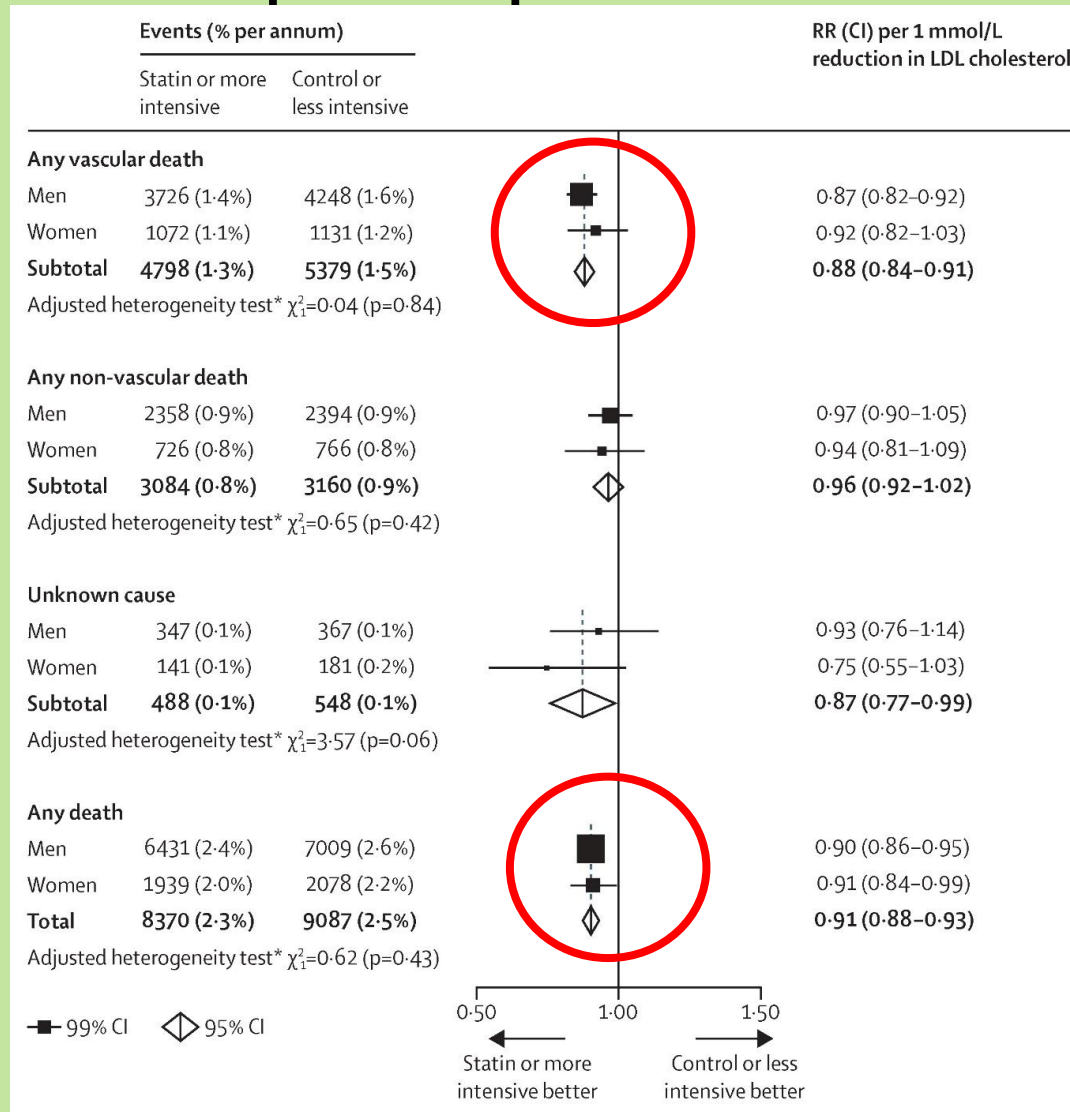


Vliv snížení LDL-C o 1 mmol/L na hlavní KVP podle vstupního rizika a pohlaví

**Účinky statinů
u mužů a žen
se srovnatelným
rizikem KVP
se neliší.**



Vliv snížení LDL-C o 1 mmol/L na mortalitu podle pohlaví



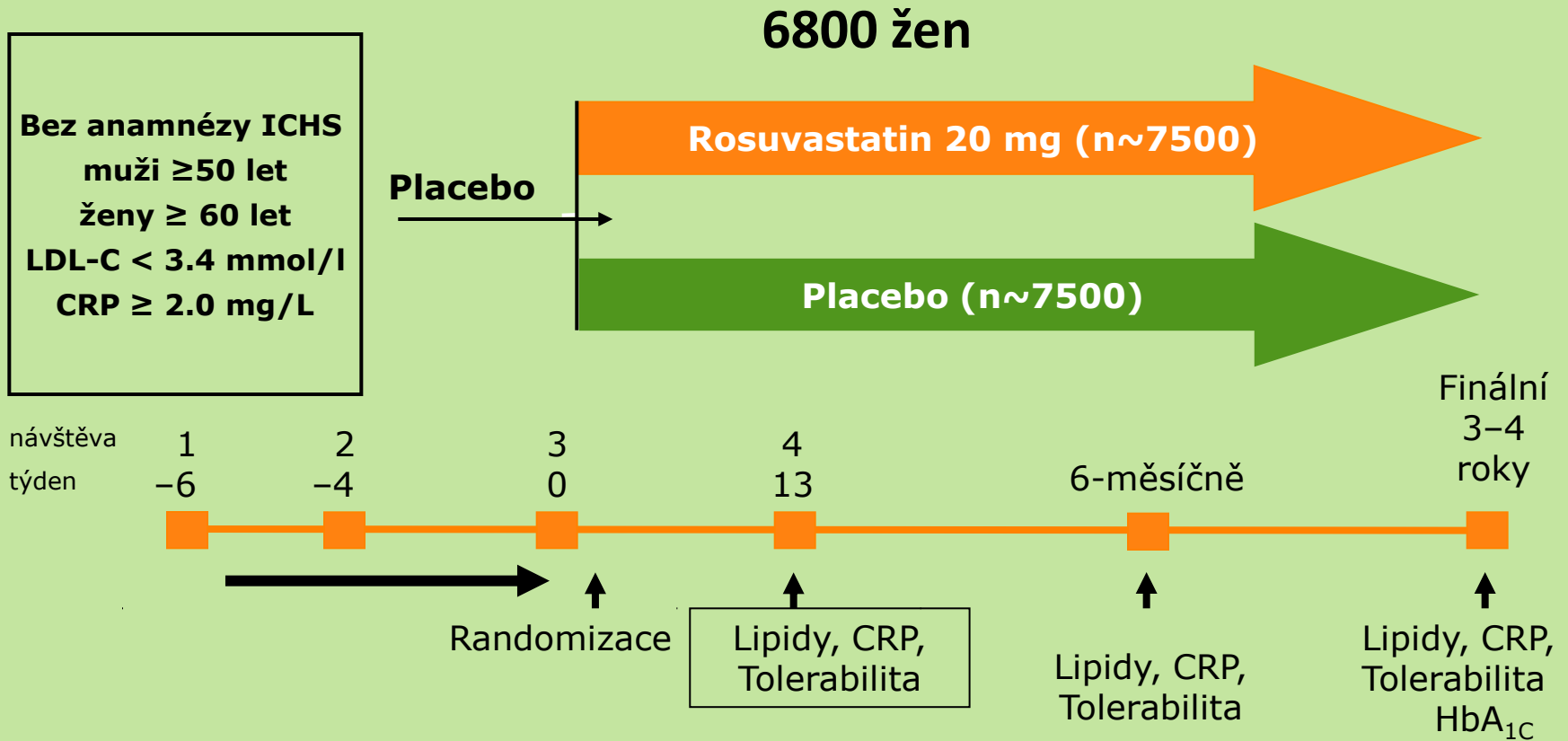
Meta-analýza CTT Collaboration 2015

- **Statinová léčba efektivně snižuje** hlavní koronární příhody, koronární revaskularizace a celkovou mortalitu
- **u obou pohlaví se srovnatelným rizikem KVO v primární i sekundární prevenci.**
- U osob s 5-letým absolutním rizikem KVP < 5% léčba statiny po dobu 5 let vede k zabránění KVP u 12/1000 mužů a 9/1000 žen.
- **Prospěch léčby vysoce převažuje všechna známá rizika i u jedinců s nízkým absolutním KV rizikem.**

Populace ve studii JUPITER ve srovnání s předchozími primárně preventivními studiiemi

| | AFCAPS | WOSCOPS | JUPITER |
|---------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|
| Pacienti, n | 6605 | 6595 | 17 802 |
| % muži | 85 | 100 | 62 |
| Doba sledování | 5.2 | 4.9 | 3-4 |
| Diabetes, % | 6 | 1 | 0 |
| Koncentrace lipidů: | | | |
| celkový cholesterol | 5,71 | 7,03 | 4,73 |
| LDL-C | 3,87 | 4,96 | 2,68 |
| HDL-C | 0,93–1,03 | 1,14 | 1,31 |
| triglyceridy | 1,73 | 1,8 | 1,51 |
| hsCRP, mg/L | 0.2 | NA | 4.3 |
| Statin | Lovastatin 20–40 mg | Pravastatin 40 mg | Rosuvastatin 20 mg |

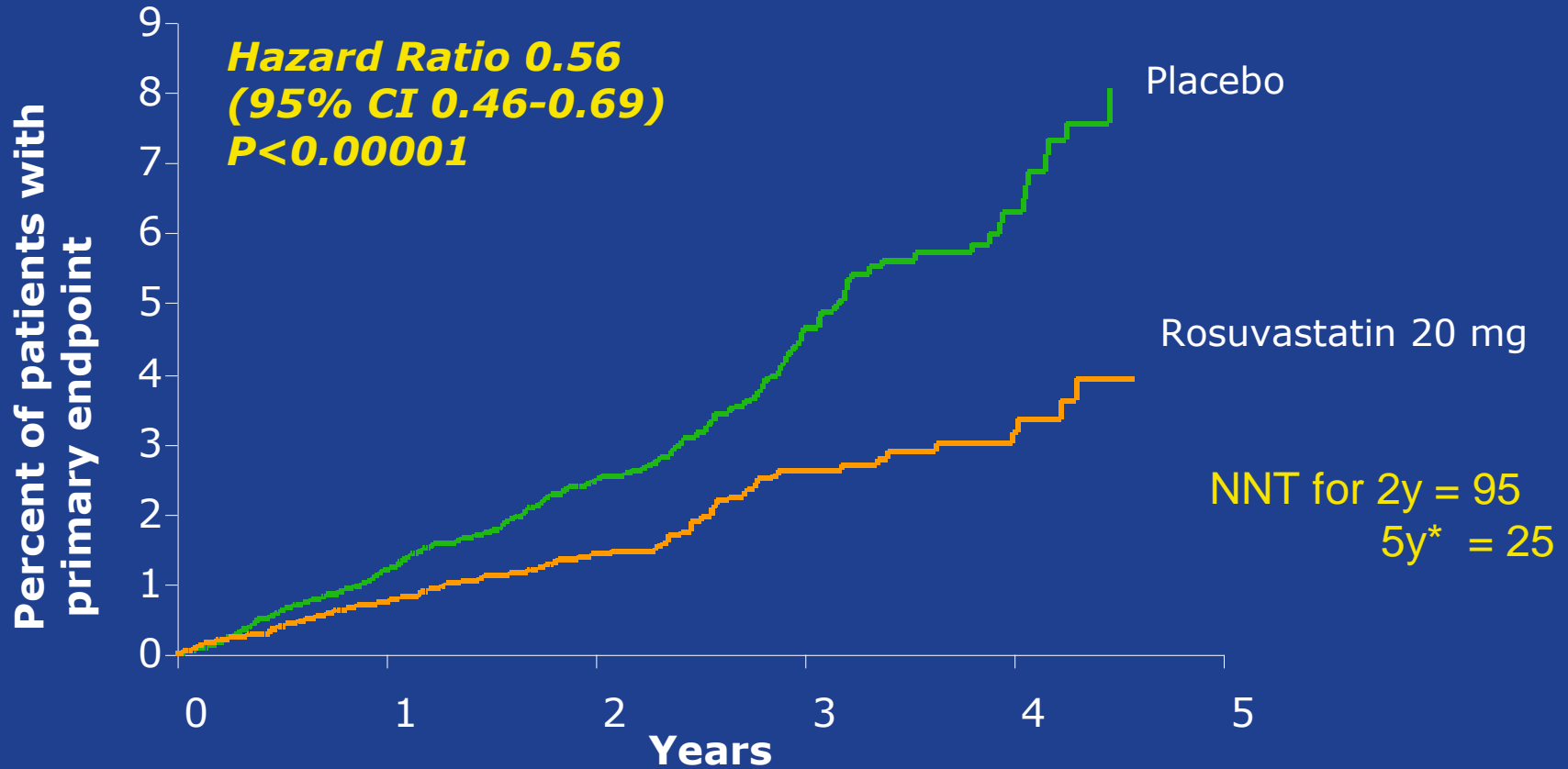
JUPITER – plán studie



Primární endpoint: Hlavní kardiovaskulární příhody (KV+, CMP, IM, hospitalizace pro NAP nebo arteriální revaskularizaci).

JUPITER - Primary Endpoint

Time to first occurrence of a CV death, non-fatal stroke, non-fatal MI, unstable angina or arterial revascularization



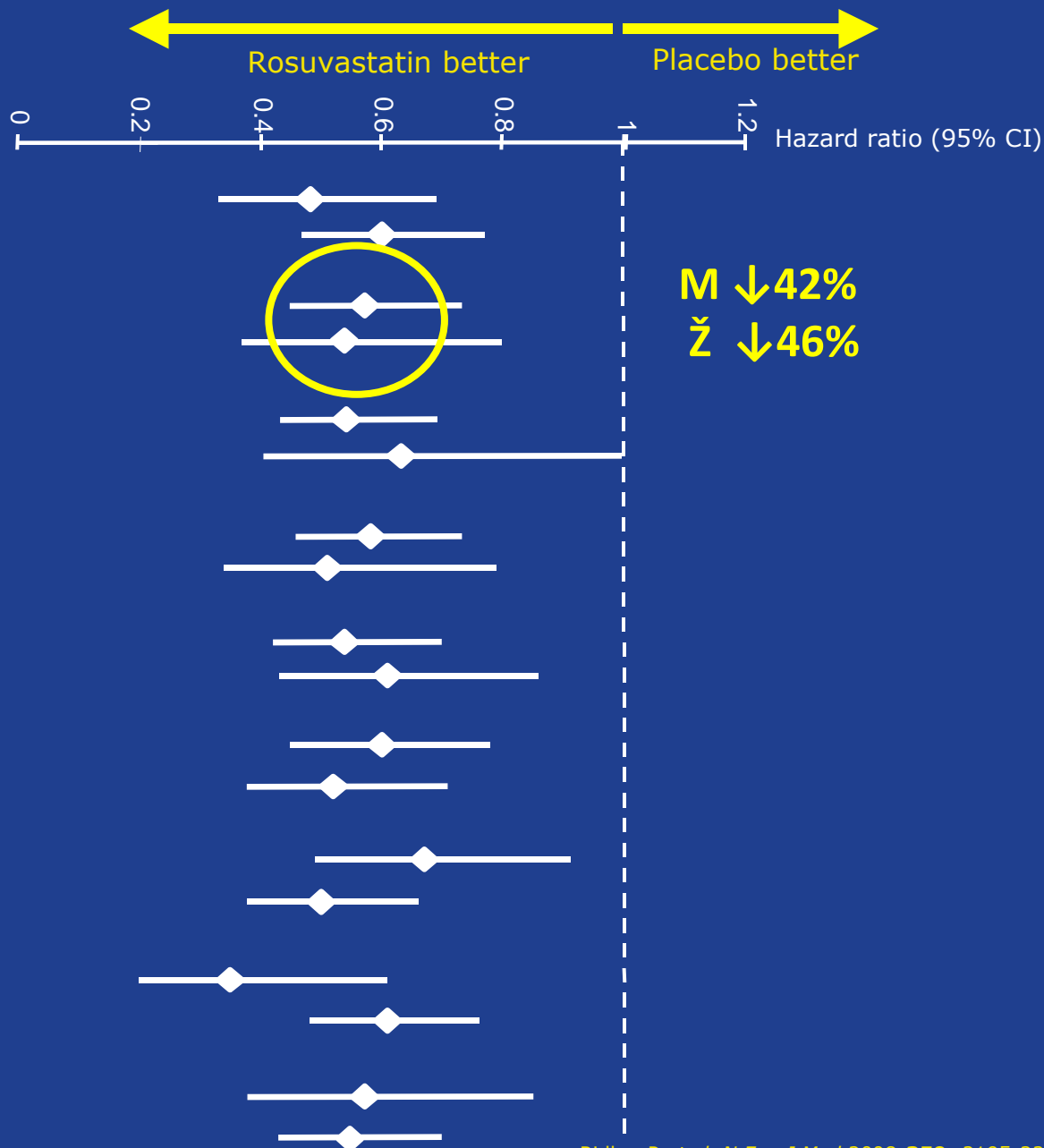
Number at risk

| | | | | | | |
|---------|------|------|------|------|-----|-----|
| RSV | 8901 | 8412 | 3893 | 1353 | 538 | 157 |
| Placebo | 8901 | 8353 | 3872 | 1333 | 531 | 174 |

*Extrapolated figure based on Altman and Andersen method

JUPITER – Subgroup analysis

| | N | P- value* |
|------------------------------|--------|-----------|
| Age | | 0.32 |
| ? 65 years | 8,541 | |
| >65 yrs | 9,261 | |
| Gender | | 0.80 |
| Males | 11,001 | |
| Females | 6,801 | |
| Race | | 0.57 |
| White | 12,683 | |
| Non-white | 5,117 | |
| Smoker | | |
| Yes | 2,820 | 0.63 |
| No | 14,975 | |
| Hypertension | | 0.53 |
| Yes | 10,208 | |
| No | 7,586 | |
| Region | | 0.51 |
| US or Canada | 6,041 | |
| Other | 11,761 | |
| Metabolic syndrome | | 0.14 |
| Yes | 7,375 | |
| No | 10,296 | |
| Family history of CHD | | 0.07 |
| Yes | 2,045 | |
| No | 15,684 | |
| Framingham risk score | | 0.99 |
| ?10% | 8,882 | |
| >10% | 8,895 | |



**Pokud je absolutní riziko žen
stejně jako u mužů,
pak je i efekt léčby statiny je stejný
a měly by mít stejnou příležitost
tuto léčbu dostat.**

IMPROVE IT: Design studie

Pacienti stabilizovaní po akutním koronárním syndromu ACS ≤ 10 dní:

LDL-C 1,29 mmol/l-3,23 mmol/l

(1,29 mmol/l-2,58 mmol/l pokud byl již pacient léčen Rx)

N=18,144
4345 žen

Standardní Medikace & Intervenční léčba

Simvastatin
40 mg

*Možná titrace k Simva
80 mg
pokud LDL-C >
179mg/dl / 2,00mmol/l*

Ezetimibe / Simvastatin
10 / 40 mg

Follow-up Visit 30 den každé 4 měsíce

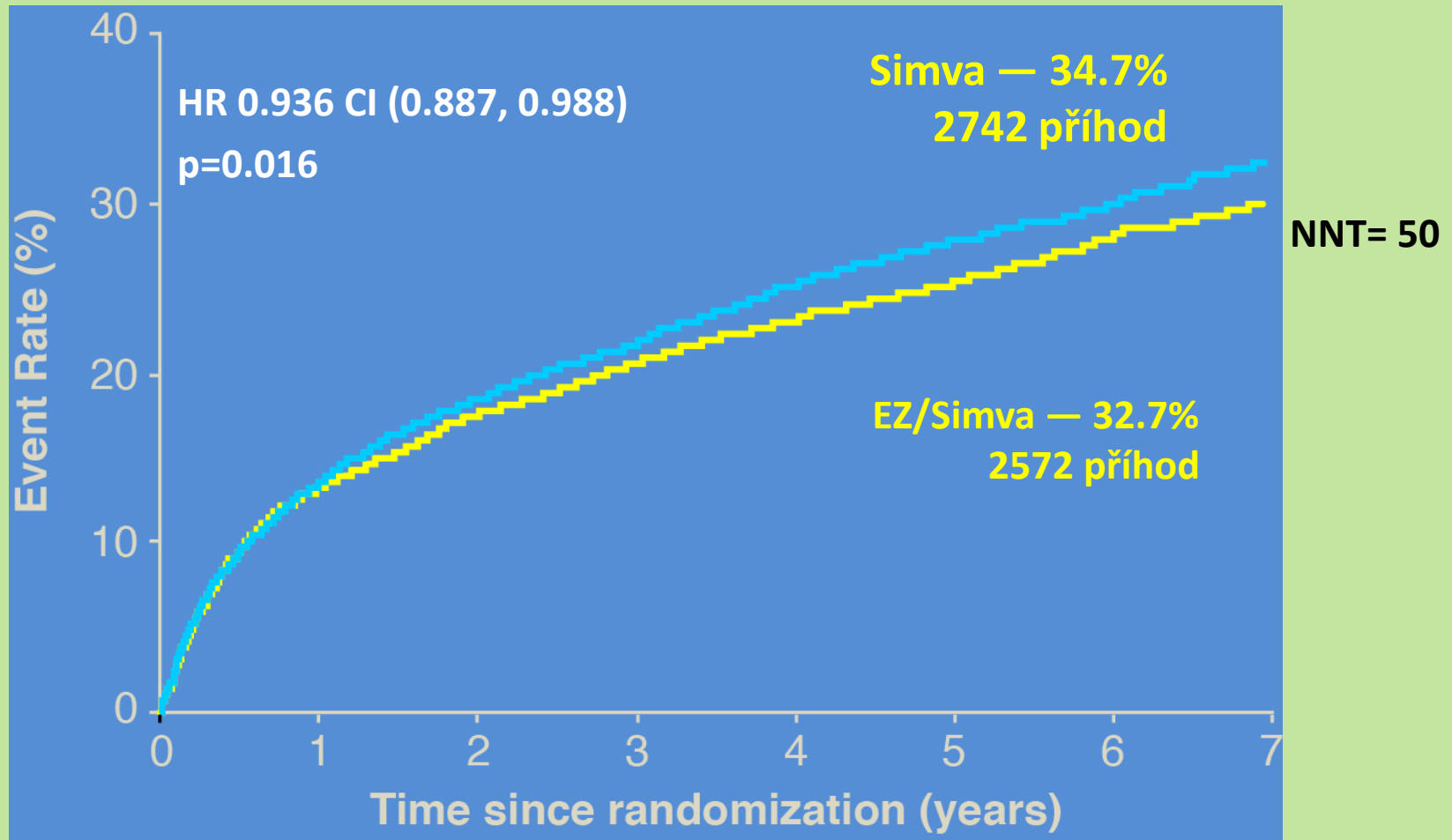
*90% síla k prokázání
rozdílu~9%*

Trvání: Minimum 2 ½-roky follow-up (minimálně 5250 příhod)

Primární Endpoint: KV úmrtí, IM, hospitalizace pro nestabilní AP, koronární revaskularizaci (≥ 30 dní po randomizaci) nebo CMP

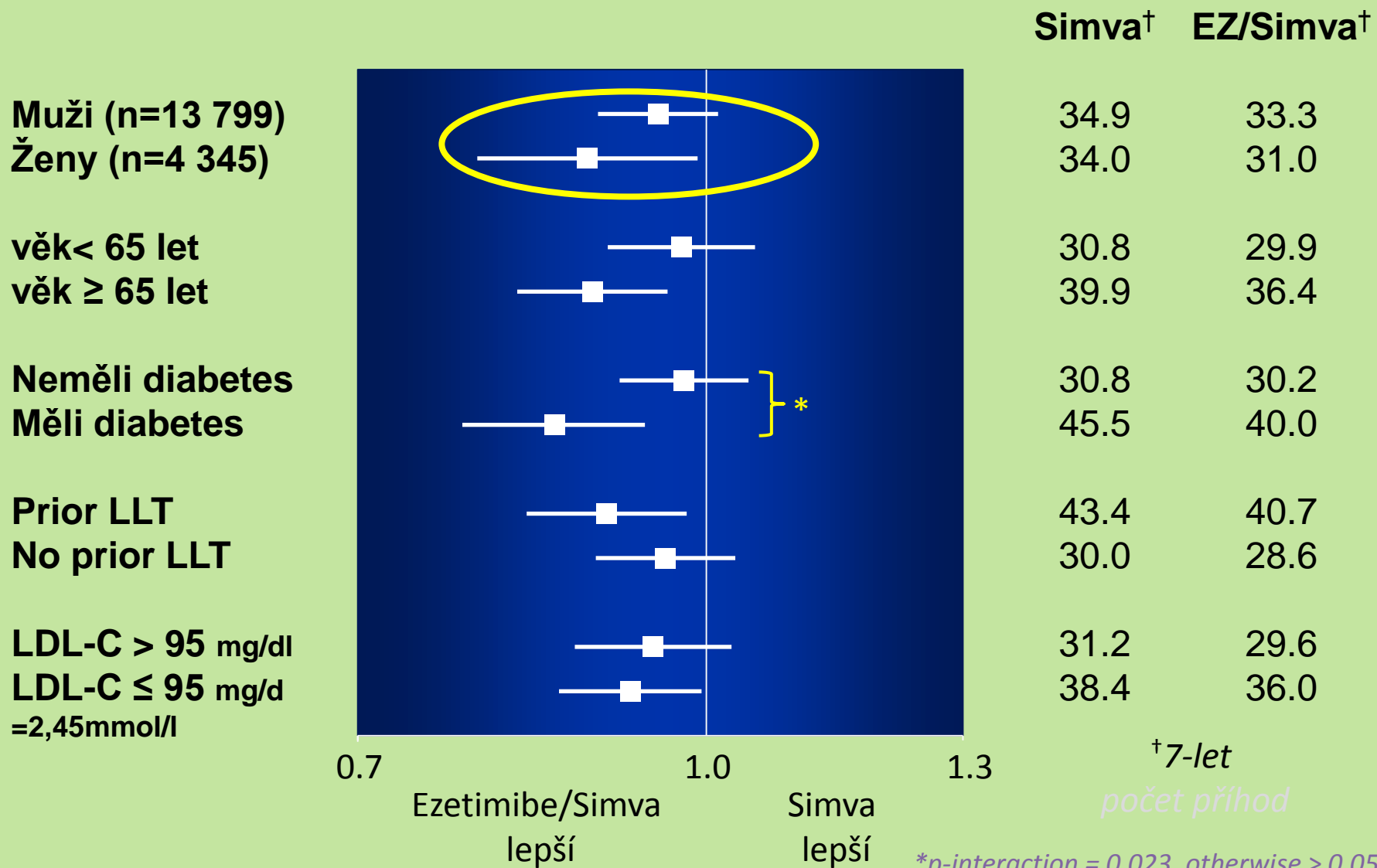
Primární endpoint — ITT intent to treat

KV úmrtí, IM, dokumentovaná NAP, koronární revaskularizace (≥30 d), CMP



7-letá četnost příhod

Hlavní podskupiny - ITT



FENOFIBRÁT

Přínos pro pacienty s diabetem 2. typu

FIELD fenofibrát vs placebo

Ž ↓ KVP o 30%

M ↓ KVP o 13%

9795 pacc, věk 50-75,
T2DM, 22% s KVO,
Statin 19% při FNF,
Statin 36% při placebo

11% RRR úmrtí na KVO a nefatální IM (P=ns)
11% RRR úmrtí na KVO, IM, CMP, revask.
24% RRR nefatální IM
21% RRR koronární revaskularizace
31% RRR laserové ošetření retinopatie

TG >2,3 + HDL <1,0/1,3:
27% RRR úmrtí na KVO, IM, CMP, revask.

Ž ↓ KVP o 30%

M ↓ KVP o 24%

NNT₅=23

ACCORD LIPID st. +feno. vs st.+plac.

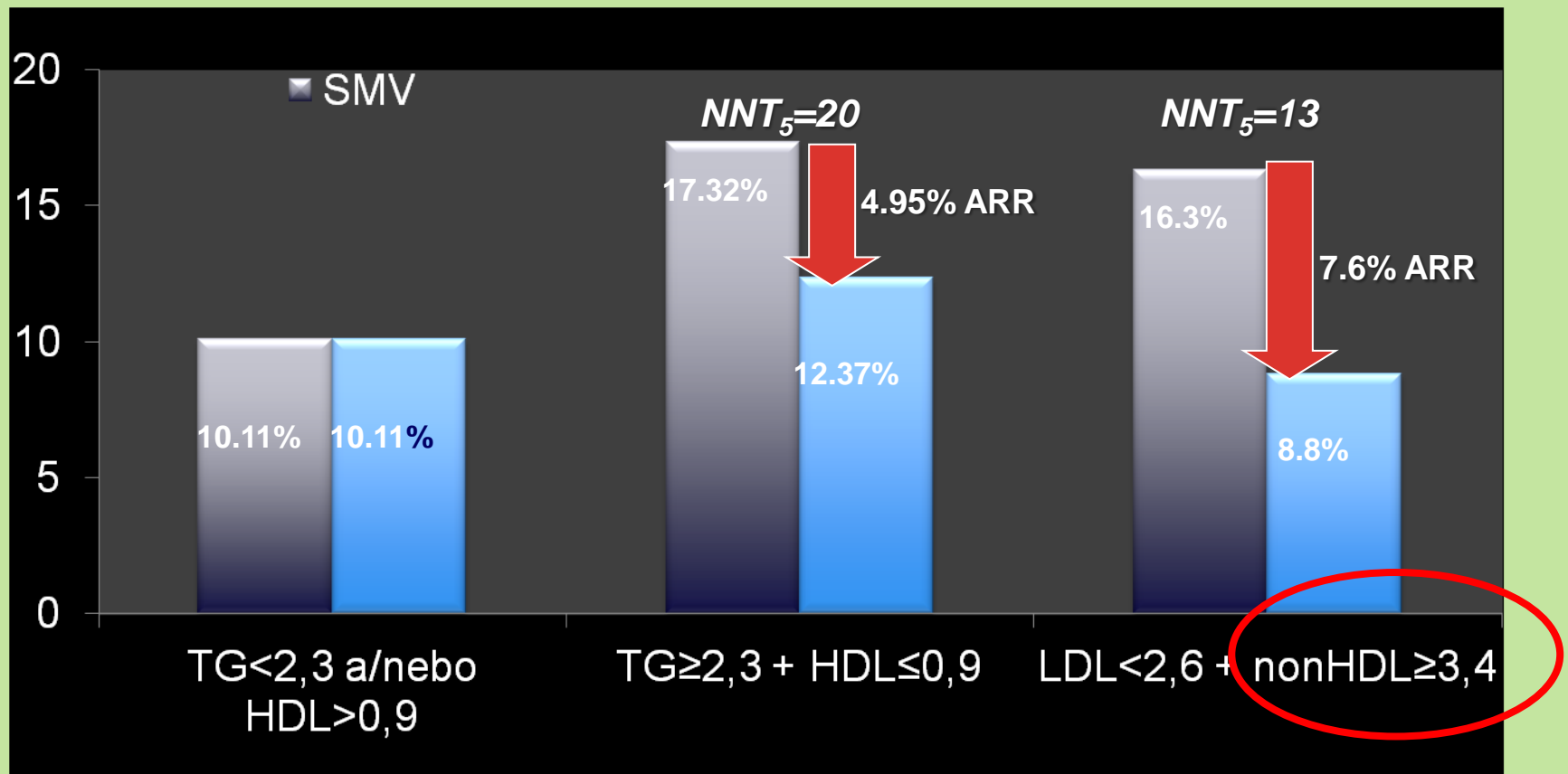
5518 Pac, T2DM, SMV
20-40, LDL ≈2mmo/l,
37% s KVO

8% RRR úmrtí na KVO, IM, CMP (P=ns)

TG ≥2,3 + HDL ≤0,9:
31% RRR úmrtí na KVO, IM, CMP, revask.

NNT₅=20

ACCORD-LIPID: léčba aterogenní DLP kombinací statin + fenofibrát snižuje relativní riziko o 29%



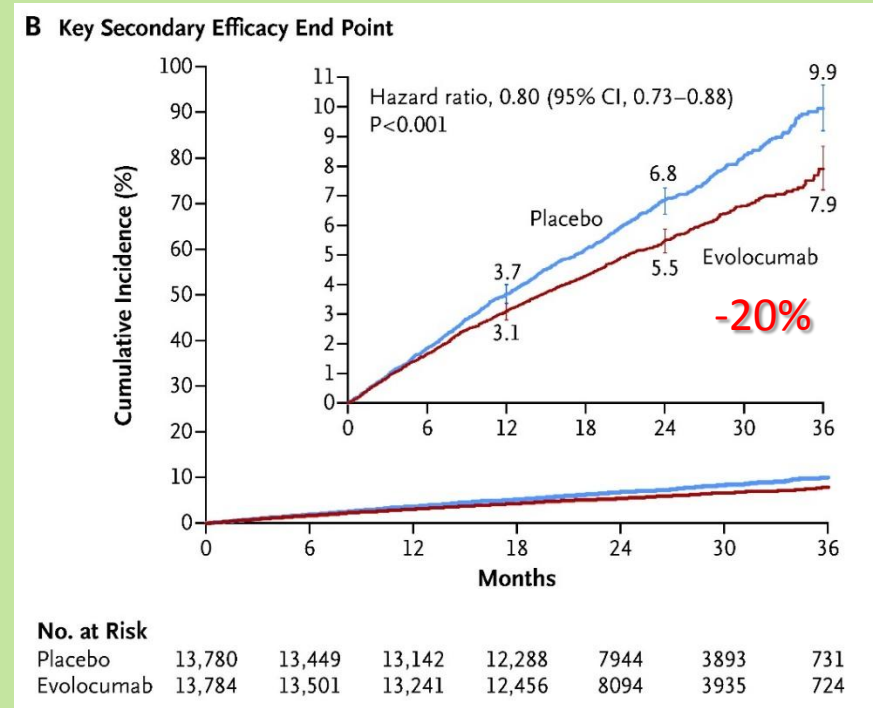
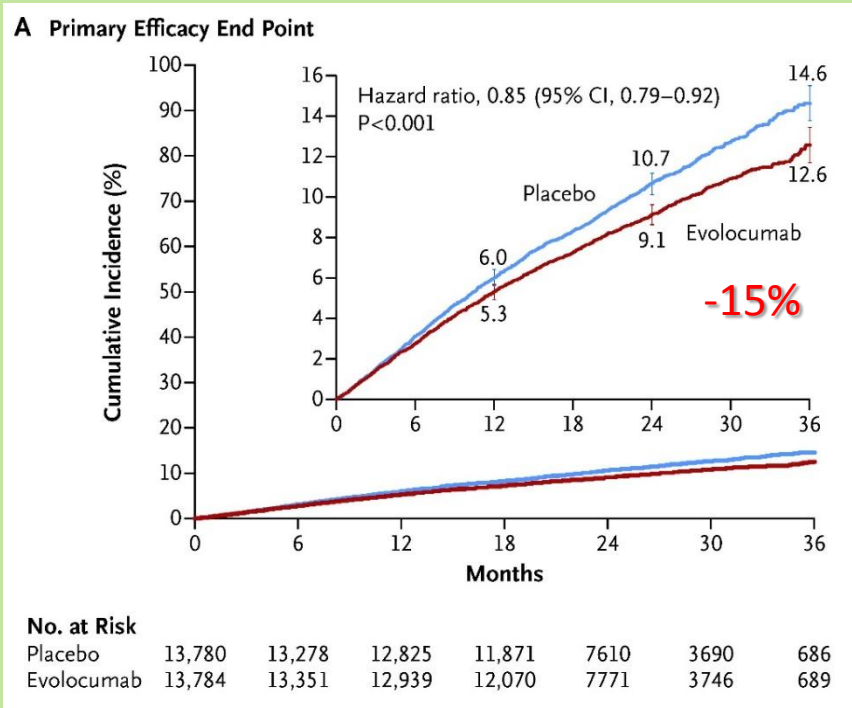
Major CV event (1° endpoint): CV death, nonfatal MI or nonfatal stroke

St. FOURIER: PCSK9 inhibitor evolocumab

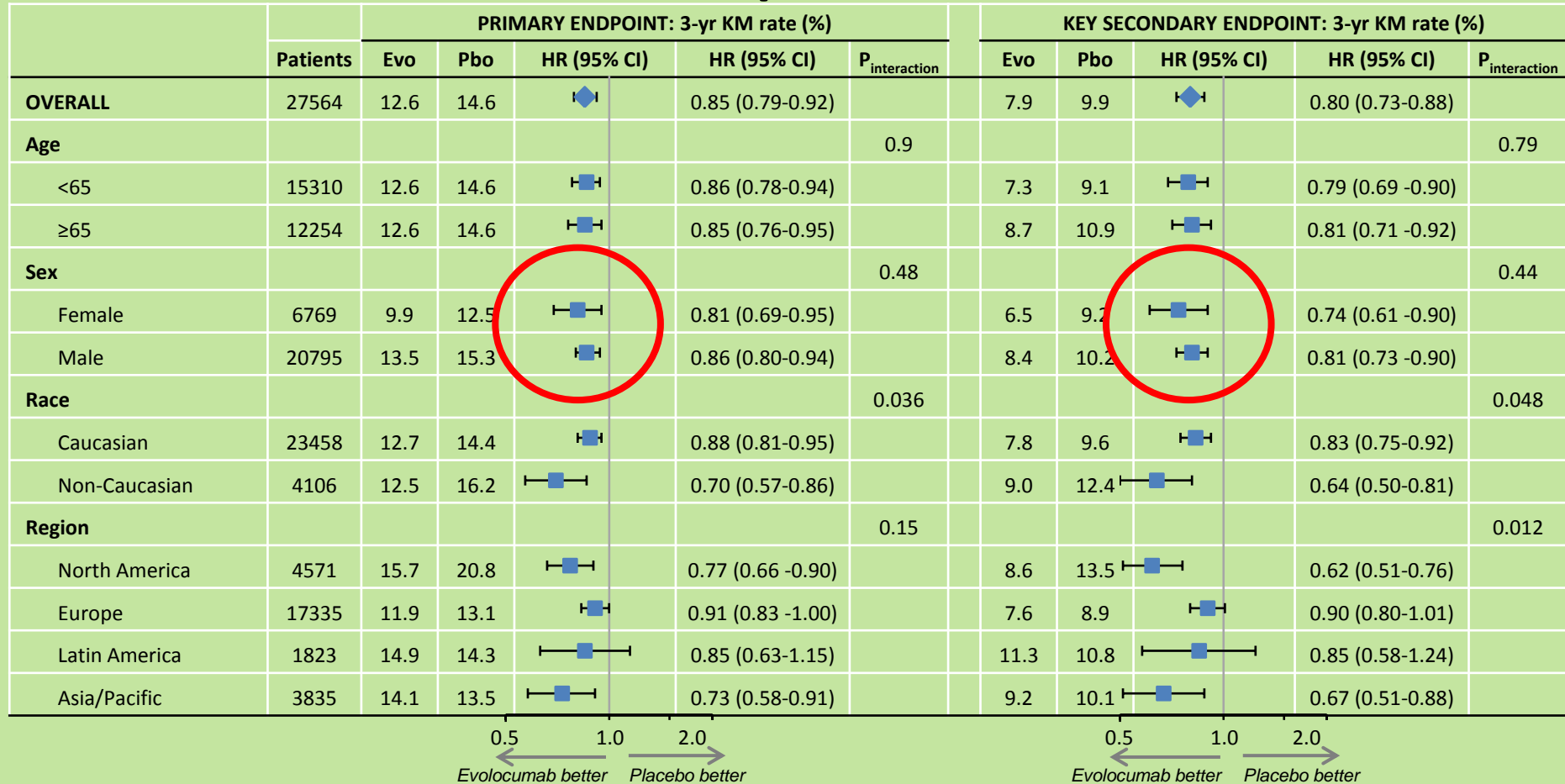
Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie u 27 564 pt. s KVO, s LDL-C ≥ 1.8 mmol/L na léčbě statiny, Evolocumab 140 mg 1x/14 dnů nebo 420 mg 1x/měsíc sc. vs. placebo

- **Primární end-point:**
(KV+, IM, CMP, NAP, kor. revask.)

- **Sekundární end-point:**
(KV+, IM, CMP)



Efficacy in Key Subgroups: Primary and Key Secondary Endpoints



Primary and secondary composite endpoint results were consistent across all key subgroups

Riziko podávání statinů v těhotenství

- **U.S. FDA zavedla systém klasifikace léků do 5 tříd:**
- „A“ a „B“ - léky, u nichž nejsou důkazy poškození plodu u lidí
- „C“ - léky, pro něž nejsou k dispozici adekvátní studie
- „D“ - léky potenciálně teratogenní, kde však přínos pro těhotnou matku může být přijatelný přes potenciální riziko teratogenního účinku pro plod
- „X“ - léky jsou kontraindikovány u žen, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět.
- **Studie na zvířatech – konfliktní údaje o potenciální teratogenitě statinů.** Teoretické obavy o poruchu steroidogeneze nebyly na zvířecích modelech potvrzeny.
- Poruchy implantace a funkce placenty v I. trimestru těhotenství u zvířat expon. statinům - vyšší počet abortů.
- **Omezená data na zvířatech - FDA zařadila statiny do kategorie „X“.**

Riziko podávání statinů v těhotenství

- Spontánní hlášení FDA u žen, které užívaly statiny v I. trimestru: 52 případů statiny v prvním trimestru, 20 malformací (spontánní hlášení násobně nadhodnocuje)¹
- Merck databáze – častější potraty, ale kongenitální anomálie stejně časté jako v běžné populaci.¹
- Kohortová studie 886 996 dokončených těhotenství: 1152 (0,13%) žen statin v prvním trimestru, RR malformací 1,79(1,43-2,23), po adjustaci na další RF 1,07 (0,85-1,37).²
- **Statiny pravděpodobně nejsou významné teratogeny, ale vzhledem k omezeným datům by neměly být podávány v průběhu těhotenství a laktace!**

1. J Obstet Gynaecol Can 2007;29:906-908;

2. Bateman BT et al. BMJ 2015;

Statiny a antikoncepce

- **Všechny ženy ve fertilním věku s mediací třídy „D“ a „X“ by měly mít bezpečnou antikoncepci.**
- V USA <20% žen s medikací třídy „D“ a „X“ má doporučení antikoncepce ¹
- ~ 6% těhotných dostává medikaci se známým teratogenním rizikem ¹
- Ženy, které dostávaly medikaci „D“ a „X“ otěhotněly jen nepatrně méně často než ženy s medikací „A“ a „B“, neměly častější antikoncepční poradenství, předpis antikoncepce či sterilizaci. ²

Familiární hypercholesterolemie – ovlivnění průběhu těhotenství

- **V těhotenství se CH ↑ o 25-50%, TG až o 100%.**
- ↑ CH matky může indukovat AS uteroplacentárních arterií a v kombinaci s hyperkoagulačním stavem může vést k placentárním infarktům, placentární insuficienci a následnému poškození plodu.
- Jsou též obavy, že expozice plodu vysokým hodnotám cholesterolu může zvyšovat jeho KV riziko v budoucnosti.
- Několik autoptických studií popsalo větší pre-AS léze u potomků hypercholesterolemických matek ve srovnání se zdravými matkami.
- **Nebyly však pozorovány rozdíly v průběhu těhotenství u heterozygotů FH a normálních pacientů.**

Familiární hypercholesterolemie - přístup k léčbě v průběhu těhotenství ¹

- Doporučit ženám s FH plánované těhotenství. NICE guidelines: vynechat statiny 3 měsíce před pokusem o otěhotnění. ¹
- Ženy , které otěhotněly při hypolipidemické léčbě - okamžitě zanechat léčby, odeslat ke kontrole plodu.
- Povoleny pouze sequestranty žlučových kyselin (tř. „B“-cholestyramin/ colestipol), ale ↓CH pouze o 15%.
- Pozor – SŽK zvyšují TG, opatrnost od TG ≥ 3,4 mmol/l, kontraindikovány u TG ≥ 4,5 mmol/l – možnost akutní pankreatitidy.
- Doporučit nízkocholesterolovou dietu, zanechat kouření.
- LDL-aferéza u homozygotů FH. ²

Těhotenství u homozygotní formy familiární hypercholesterolemie

- Incidence hoFH 1/1 000 000 - 1/500 000, LDL-C > 13 mmol/l, časná ICHS a jiné projevy AS do 30 let
- Těhotenství u hoFH velmi vzácné a může mít fatální průběh pro matku i plod.
- Prekoncepční zhodnocení KV stavu u matky.
- LDL-aferéza každých 10 dnů jediná možnost léčby v průběhu těhotenství a laktace. Hypocholesterolemická dieta.

Závěry

- Ženy mají manifestaci KVO o 10 let později než muži.
- Po menopauze umírají na KVO častěji než muži.
- Pohlavní rozdíly v patofyziologii AS a v klinických projevech KVO.
- Stejně RF u mužů i u žen, některé RF u žen obzvláště závažné.
- Účinky statinů u mužů a žen se srovnatelným rizikem KVO se neliší.
- Využít i další možnosti navýšení rizika nad rámec SCORE.
- Všechna hypolipidemika patří do skupiny „X“ s výjimkou sequestrantů žl. kyselin.
- U žen v reprodukčním věku antikoncepční poradenství.
- U homozygotů FH LDL-aferéza.

