

Rosuwastatyna w prewencji pierwotnej schorzeń układu sercowo-naczyniowego

Grzegorz Grzešek^{1,2}, Ahmad El-Essa², Aldona Kubica³, Elżbieta Grzešek⁴,
Jacek Kubica², Marek Koziński²

¹Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Zakład Promocji Zdrowia *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁴Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Statyny należą do najczęściej stosowanych grup leków na świecie. Poza działaniem hipolipemizującym wywierają wpływ na wiele działań pozalipidowych. Szczególnie zaznacza się poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego, która przejawia się wzrostem ekspresji syntazy tlenku azotu i zwiększeniem syntezy tlenku azotu. Zjawisku temu towarzyszy ograniczenie syntezy endoteliny-1, działanie przeciwzakrzepowe, hamowanie uwalniania wolnych rodników, hamowanie neoangiogenezy, hamowanie przerostu mięśnia sercowego. W lipcu 2009 roku rozszerzono wskazania rejestracyjne, obejmując leczenie hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci w wieku 10–17 lat. Wskazanie zarejestrowano na podstawie wyników badania PLUTO, w którym potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo terapii, a w lutym 2010 roku Agencja ds. Żywności i Leków zaaprobowała dalsze rozszerzenie wskazań rejestracyjnych rosuwastatyny o prewencję pierwotną chorób układu sercowo-naczyniowego. Na podstawie wyników badania JUPITER można stwierdzić, że poszerzenie diagnostyki o oznaczenie hsCRP może zwiększyć grupę pacjentów, którzy mogą odnieść szczególne korzyści z leczenia statyną, a na podstawie innych wykładników nie kwalifikowano by ich do takiego leczenia. Szacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego, uwzględniające oznaczenie hsCRP oraz jego obniżanie przez stosowanie leczenia statynami, może się stać w najbliższej przyszłości istotnym celem terapeutycznym. Wyniki badania JUPITER w znaczący sposób poszerzyły możliwości farmakoterapii w profilaktyce pierwotnej schorzeń układu sercowo-naczyniowego, istotnie zwiększając grupę osób, u których można wdrożyć farmakoterapię. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 3: 141–144)

Słowa kluczowe: rosuwastatyna, białko C-reaktywne, choroba wieńcowa, profilaktyka pierwotna

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek, I Klinika Kardiologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel. (52) 585 40 23, faks (52) 585 40 24, e-mail: ggrzesek@cm.umk.pl

Statyny należą do najczęściej stosowanych grup leków na świecie. Poza działaniem hipolipemizującym wywierają wpływ na wiele działań pozalipidowych. Szczególnie zaznacza się poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego, która przejawia się wzrostem ekspresji syntazy tlenu azotu i zwiększeniem syntezy tlenu azotu. Zjawisku temu towarzyszy ograniczenie syntezy endoteliny-1, działanie przeciwwzkrzepowe, hamowanie uwalniania wolnych rodników, hamowanie neoangiogenezy, hamowanie przerostu mięśnia sercowego [1–4].

Rosuwastynę zarejestrowano jako lek hipolipemizujący oraz do stosowania w profilaktyce wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych u dorosłych [5]. W lipcu 2009 roku rozszerzono wskazania, obejmując leczenie hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci w wieku 10–17 lat. Wskazanie zarejestrowano na podstawie wyników badania *Paediatric lipid-reduction trial of rosuvastatin* (PLUTO), w którym potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo terapii [6].

W lutym 2010 roku Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zaaprobowała dalsze rozszerzenie wskazań rejestracyjnych rosuwastatyny o prewencję pierwotną chorób układu sercowo-naczyniowego. Aprobata wydana na podstawie rekomendacji Komitetu Doradczego ds. Leków Metabolicznych i Endokrynologicznych, który na posiedzeniu w dniu 15 grudnia 2009 roku przegłosował wniosek o rozszerzenie wskazań. Pełne wskazanie rejestracyjne obejmuje wobec tego stosowanie rosuwastatyny w celu obniżenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu, zawału serca, konieczności rewaskularyzacji u osób z prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL, bez klinicznie jawnej choroby wieńcowej, u których występuje podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe ze względu na wiek, stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i obecność dodatkowego czynnika ryzyka. Decyzję tę podjęto na podstawie opublikowanych przed rokiem wyników badania *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) [7, 8].

Badanie JUPITER [9] opracowano w celu oceny wpływu podawania rosuwastatyny w dawce 20 mg na ryzyko wystąpienia pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego u zdrowych mężczyzn i kobiet z prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL, lecz z podwyższonym stężeniem CRP mierzonym metodą wysokiej czułości. Badanie prowadzono w 1315 ośrodkach w 26 krajach, miało charakter randomizowany i przeprowadzono je metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo. Średni czas

obserwacji wyniósł 1,9 roku, a maksymalny 5 lat. Tak duża rozbieżność jest następstwem przedwczesnego przerwania badania wobec wykazania znaczącej przewagi grupy leczonej rosuwastatyną [7].

Do badania JUPITER włączono ogółem 17 802 osoby, bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego, ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL poniżej 130 mg/dl oraz stężeniem CRP mierzonym metodą wysokiej czułości, wynoszącym co najmniej 2 mg/l. Wiek mężczyzn zakwalifikowanych do badania wynosił nie mniej niż 50 lat, a kobiet — nie mniej niż 60 lat. Kryteria wyłączenia były bardzo liczne, co wynikało z założenia badania dotyczącego prewencji pierwotnej i umożliwiło wyodrębnienie dość jednolitej grupy zdrowych osób. Do kryteriów wyłączenia należały: hipertriglicydemia ze stężeniem triglicerydów powyżej 500 mg/dl, leczenie lekami hipolipemizującymi, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, podwyższone aktywności transaminaz (aminotransferaza alaninowa — 2-krotne przekroczenie granicy normy) lub kinazy kreatynowej (3-krotne przekroczenie normy), stężenie kreatyniny powyżej 2 mg/dl. Obecność schorzeń zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe także stanowiło wykluczenie z badania wobec dyskwalifikowanych pacjentów z cukrzycą, źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, wywiadem obciążonym chorobą nowotworową, niedoczynnością tarczycy. Kolejne kryteria wykluczenia stanowiły obecność przewlekłego stanu zapalnego, leczenie immunosupresyjne lub terapia z użyciem glikokortykosteroidów, nadużywanie alkoholu lub narkotyków. Osoby zakwalifikowane do badania randomizowano do grupy leczonej rosuwastatyną w dawce 20 mg (8901 osób) oraz do grupy placebo (8901 osób). Pierwotnym punktem końcowym w badaniu były: zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa, udar mózgu, konieczność rewaskularyzacji wieńcowej i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Badania kontrolne przeprowadzono po 13 tygodniach, 6 miesiącach, a następnie, co pół roku do wizyty kończącej badanie po 5-letniej obserwacji [7, 9].

Wyniki dotyczące redukcji parametrów lipidowych odpowiadają wynikom, których można oczekiwać po leczeniu syntetyczną statyną. W grupie osób leczonych rosuwastatyną po 12-miesięcznej obserwacji stwierdzono 50-procentowe zmniejszenie cholesterolu frakcji LDL względem wartości wyjściowych, jednocześnie stężenie triglicerydów obniżyło się o 17%. Stężenie ultra czułego CRP (hsCRP, *high-sensitivity CRP*) również znacząco się zmniejszyło — o 37% względem stężenia wyjściowego. Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił znacząco rzadziej w grupie leczonej rosuwa-

statyną (142 v. 251 przypadków, wskaźnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] — 0,56; 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*] — 0,46–0,69, $p < 0,00001$). Znamienne statystycznie obniżyły się: ryzyko zawału serca (31 v. 68; HR: 0,46; 95% CI: 0,30–0,70, $p < 0,0002$), ryzyko udaru mózgu (33 v. 64; HR: 0,52; 95% CI: 0,33–0,80, $p < 0,003$), ryzyko niestabilnej choroby wieńcowej lub rewaskularyzacji (76 v. 143; HR: 0,53; 95% CI: 0,40–0,70, $p < 0,00001$). Śmiertelność całkowita również była niższa w grupie osób leczonych rosuwastatyną (198 v. 247; HR: 0,80; 95% CI: 0,67–0,97, $p = 0,02$) [7].

Równie ciekawe wyniki dotyczyły drugorzędowych punktów końcowych. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa występowała znamienne rzadziej w grupie osób leczonych rosuwastatyną (34 v. 60; HR: 0,57; 95% CI: 0,37–0,86, $p = 0,007$), co wynikało z rzadszego występowania incydentów zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych (17 v. 38; HR: 0,45; 95% CI: 0,25–0,79, $p = 0,004$). Częstość występowania zatorowości płucnej nie różniła się w ocenianych grupach w sposób istotny statystycznie.

Oceniana liczba poważnych działań niepożądanych w badanych grupach nie różniła się istotnie, potwierdzając wysokie bezpieczeństwo terapii.

Wyniki badania JUPITER jednoznacznie potwierdzają skuteczność rosuwastatyny w prewencji pierwotnej. Badanie różni się jednak wyraźnie od uprzednio przeprowadzonych prób, gdyż obejmuje grupę osób z prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL [7].

Wpływ rosuwastatyny na proces miażdżycowy obserwowano w badaniu *Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden* (ASTEROID), gdzie stwierdzono istotne zahamowanie procesu miażdżycowego za pomocą metod obiektywnych — ultrasonografii wewnątrznaczyniowej [10].

Podczas rejestracji dodatkowego wskazania terapeutycznego największe wątpliwości budziło rozpoczęcie farmakoterapii statyną na podstawie wieku i podwyższonego stężenia CRP. Autorzy badania JUPITER podkreślają, że wykorzystano CRP, aby wyodrębnić z populacji osoby o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym, a więc wyników badania nie powinno się interpretować jako aprobaty CRP w charakterze czynnika ryzyka choroby wieńcowej [11–13].

Stężenie hsCRP nie jest powszechnie stosowanym czynnikiem ryzyka w praktyce klinicznej. We wcześniejszych prowadzonych badaniach wykazano, że hsCRP można traktować jako istotny element w stratyfikacji ryzyka sercowo naczyniowego u osób

z ryzykiem szacowanym w skali *Framingham* w przedziale 10–20% [14]. Ponadto w badaniach wykazano, że nie tylko podwyższone stężenia hsCRP, wartości powyżej 3 mg/l, lecz także przeniesienie pacjenta z grupy z prawidłowymi stężeniami do grupy z podwyższonymi stężeniami świadczy o wyższym ryzyku sercowo-naczyniowym [11, 15]. Pewne wątpliwości może także budzić rozpoczęcie leczenia na podstawie pojedynczego pomiaru stężenia hsCRP w związku z dużą zmiennością osobniczą lub rozbieżnościami w kolejnych pomiarach. W populacji badania JUPITER poza wiekiem, który był czynnikiem ryzyka i kryterium włączenia, mediana hsCRP w grupie leczonej statyną wynosiła 4,2 mg/l i nie różniła się istotnie od stężenia w grupie placebo. Jednocześnie u 25% badanych osób hsCRP przekraczało 3 mg/l, a u prawie 50% występował dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [7].

Podsumowując, można stwierdzić, że poszerzenie diagnostyki o oznaczenie hsCRP może zwiększyć grupę pacjentów, którzy mogą odnieść szczególne korzyści z leczenia statyną, a na podstawie innych czynników nie kwalifikowano by ich do takiego leczenia. Szacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego, uwzględniające oznaczenie hsCRP oraz jego obniżanie, przez stosowanie leczenia statynami, może się stać w najbliższej przyszłości istotnym celem terapeutycznym. Wyniki badania JUPITER w znaczący sposób poszerzyły możliwości farmakoterapii w profilaktyce pierwotnej schorzeń układu sercowo-naczyniowego, istotnie zwiększając grupę osób, u których można wdrożyć farmakoterapię.

Piśmiennictwo

- Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2007; 5: 177–193.
- Kritharides L. Reducing low-density lipoprotein cholesterol — treating to target and meeting new European goals. *Eur. Heart J. Suppl.* 2004; 6: (supl. A): A12–A18.
- Shepherd J., Hunninghake D., Barter P. i wsp. Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk: a comparison of rosuvastatin with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin for achieving lipid-lowering goals. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91 (supl.): 11C–19C.
- Olsson A.G., McTaggart F., Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2002; 20: 303–328.
- Cheng J.W. Rosuvastatin in the management of hyperlipidemia. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1368–1387.
- Avis H.J., Hutten B.A., Gagné C. i wsp. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1121–1126.

7. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
8. www.fda.gov: Questions and Answers for Healthcare Professionals: CRESTOR and the JUPITER Trial.
9. Ridker P.M. on behalf of the JUPITER study group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003; 108: 2292–2297.
10. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi i wsp., ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
11. Currie C.J., Poole C.D., Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart* 2008; 94: 457–462.
12. Bajpai A., Goyal A., Sperling L. Should we measure C-reactive protein on earth or just on JUPITER? *Clin. Cardiol.* 2010; 33: 190–198.
13. Vaccarino V., Bremner J.D., Kelley M.E. JUPITER: a few words of caution. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2009; 2: 286–288.
14. Koenig W., Khuseynova N., Baumert J., Meisinger C. Prospective study of high-sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984–1998. *Clin. Chem.* 2008; 54: 335–342.
15. Koenig W., Meisinger C., Baumert J., Khuseynova N., Löwel H. Systemic low-grade inflammation and risk of coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort studies. *Gesundheitswesen* 2005; 67 (supl. 1): S62–S67.