

Badanie JUPITER poszerza wskazania do stosowania statyn w prewencji pierwotnej

Commentary to the article:

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.

Błażej Kozłowski

Oddział Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Kardiol Pol 2009; 67: 344-345

Statyny w prewencji pierwotnej stosuje się u chorych dużego ryzyka lub u chorych z dużymi stężeniami cholesterolu LDL. Badanie z randomizacją JUPITER, metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, przeprowadzono w 1315 ośrodkach w 26 krajach. Kryteria włączenia do badania stanowiły: wiek powyżej 50 lat dla mężczyzn i powyżej 60 lat dla kobiet, brak chorób układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie i podwyższone stężenie oznaczane metodami dużej czułości CRP (hsCRP) > 2,0 mg/l przy prawidłowym stężeniu cholesterolu LDL < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) oraz stężeniu trójglicerydów < 500 mg/dl (5,6 mmol/l).

Kryteria wykluczające z badania to: stosowanie leków hipolipemizujących, zastępcza hormonoterapia, aktywność aminotransferazy alaninowej 2-krotnie przekraczająca górną granicę normy, aktywność kinazy kreatynowej 3-krotnie przekraczająca górną granicę normy, stężenie kreatyniny powyżej 2,0 mg/dl (176,8 μmol/l), cukrzyca, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (powyżej 190/100 mmHg), wywiad nowotworu w ciągu poprzedzających 5 lat, niedoczynność tarczycy z TSH 1,5 raza powyżej górnej granicy normy, wywiad nadużywania alkoholu i leków, leczenie lekami immunosupresyjnymi lub glikokortykosteroidami, choroby przebiegające ze stanem zapalnym, takie jak: zapalenie stawów, toczeń, choroby zapalne jelit.

Pierwotny złożony punkt końcowy stanowiły: zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, procedura rewaskularyzacji tętniczej, zgon sercowo-naczyniowy.

Wtórne punkty końcowe zawierały elementy pierwotnego punktu końcowego i uwzględniały: procedurę rewa-

skularyzacji tętniczej, hospitalizację z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, zawał serca, udar mózgu, zgon sercowo-naczyniowy, zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Kobiety stanowiły 38,2% populacji badania, 25,2% uczestników badania było rasy czarnej lub pochodzenia latynoskiego. Zespół metaboliczny rozpoznawano u 41,4% osób badanych, kwas acetylosalicylowy stosowało 16,6%. Wyjściowo w obydwu grupach średnie stężenie cholesterolu LDL wynosiło 108 mg/dl (2,8 mmol/l), stężenie cholesterolu HDL 49 mg/dl (1,3 mmol/l), zaś trójglicerydów 118 mg/dl (1,3 mmol/l). Stężenie hsCRP wynosiło średnio 4,2 mg/l w grupie rosuvastatyny i 4,3 mg/l w grupie placebo.

Badanie rozpoczynał 4-tygodniowy okres próbny, w czasie którego wszyscy uczestnicy otrzymywali placebo. Po 4 tygodniach wyeliminowano z badania osoby niestosujące się do wymogów badania – które przyjęły mniej niż 80% zaleconych dawek leku. Chorych randomizowano do leczenia rosuvastatyną w dobowej dawce 20 mg lub placebo. Liczba zrandomizowanych chorych wynosiła 17 802. Wizyty kontrolne zaplanowano po 13 tygodniach, 6 miesiącach i następnie co 6 miesięcy do wizyty zamykającej badanie po 60 miesiącach. Projekt badania JUPITER zakładał wystąpienie 520 pierwotnych punktów końcowych. W maju 2008 r. ze względu na ewidentną przewagę grupy leczonej rosuvastatyną niezależny komitet monitorujący podjął decyzję o przedwczesnym zakończeniu badania.

W grupie rosuvastatyny po 12 miesiącach średnie stężenie cholesterolu LDL było o 50% niższe niż wyjściowo i wynosiło 55 mg/dl (1,4 mmol/l), stężenie trójglicerydów było niższe o 17% niż wyjściowo, zaś stężenie hsCRP było o 37% niższe w porównaniu z wartościami wyjściowymi

Adres do korespondencji:

dr n. med. Błażej Kozłowski, Oddział Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel.: +48 22 473 53 12, e-mail:blazkz@yahoo.com

i wynosiło średnio 2,2 mg/l (dla wszystkich $p < 0,001$). Niskie stężenie LDL, hsCRP i trójglicerydów utrzymywało się w grupie rosuwastatyny do końca badania (po 48 miesiącach cholesterol LDL – 55 mg/dl, hsCRP – 1,8 mg/l, trójglicerydy – 99 mg/dl). Jednocześnie w grupie placebo przez cały okres obserwacji utrzymywało się podwyższone stężenie hsCRP (wyjściowo 3,5 mg/l, po 48 miesiącach 3,3 mg/l). Leczenie rosuwastatyną nie miało trwałego wpływu na poziom cholesterolu HDL.

Średni czas obserwacji wynosił 1,9 roku (maksymalnie 5 lat). Pierwotny punkt końcowy wystąpił w grupie rosuwastatyny w 142 przypadkach (0,77/100 osobolat), a w grupie placebo w 251 przypadkach (1,36/100 osobolat), HR 0,56, $p < 0,00001$. Liczba chorych, których należałoby leczyć rosuwastatyną, aby uniknąć wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (NNT), wynosiłaby: 95 w ciągu 2 lat, 31 w ciągu 4 lat i 25 w ciągu 5 lat.

Leczenie rosuwastatyną wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka: zawału serca zakończonego lub niezakończzonego zgonem (HR 0,46), udaru mózgu zakończonego lub niezakończzonego zgonem (HR 0,52), re-waskularyzacji tętniczej lub niestabilnej choroby wieńcowej (HR 0,53) oraz złożonego punktu zawierającego zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon sercowo-naczyniowy (HR 0,53).

Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było istotnie niższe w grupie rosuwastatyny (1/100 osobolat) w porównaniu z grupą placebo (1,25/100 osobolat), HR 0,80. Korzyści z leczenia rosuwastatyną stwierdzano we wszystkich podgrupach, niezależnie od wieku, płci, rasy, kraju pochodzenia, obecności tradycyjnych czynników ryzyka lub wyniku *Framingham risk score*. Istotne korzyści z leczenia odnosiła także populacja chorych, którym tradycyjnie przypisywano niskie ryzyko sercowo-naczyniowe. W grupie osób

niepalących, bez nadwagi (BMI ≤ 25), bez zespołu metabolicznego, z *Framingham risk score* $< 10\%$ lub stężeniem cholesterolu LDL ≤ 100 mg/dl (2,6 mmol/l) korzyści były identyczne jak w grupach wyższego ryzyka (HR 0,63).

Grupy rosuwastatyny i placebo nie różniły się istotnie pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (1352 vs 1377). Miopatia wystąpiła u 19 chorych w grupie rosuwastatyny i 9 w grupie placebo ($p = 0,82$). Nie stwierdzano istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem częstości upośledzenia siły mięśniowej, występowania zaburzeń hematologicznych, żołądkowo-jelitowych, zaburzeń czynności wątroby, nerek, podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej 3-krotnie ponad górną granicę normy, liczby nowo rozpoznanych nowotworów, liczby krwawień śródczaszkowych. Średnia wartość GFR po 12 miesiącach obserwacji wynosiła 66,8 ml/min/1,73 m² w grupie rosuwastatyny i 66,6 ml/min/1,73 m² w grupie placebo ($p = 0,02$). Cukrzyca była rozpoznawana częściej w grupie rosuwastatyny (270 vs 216 przypadków, $p = 0,01$), przy czym nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic dotyczących częstości występowania hiperglikemii na czczo lub nowych przypadków glukozurii, a w grupie rosuwastatyny wartości średnie hemoglobiny glikowanej były tylko minimalnie wyższe (5,9 vs 5,8%, $p = 0,001$).

Zwiększone stężenie cholesterolu LDL nie jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, co potwierdza fakt, że połowa zawałów serca i udarów mózgu występuje u osób ze stężeniem cholesterolu LDL nieprzekraczającym progu, powyżej którego wskazane jest leczenie. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego powinna uwzględniać hsCRP, a wskazania do profilaktycznego leczenia statyną prawdopodobnie rozszerzą się na populację z podwyższonym hsCRP, którego obniżenie będzie jednym z celów terapeutycznych.