

## Komentarz do wyników badania JUPITER

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz

Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Akademia Medyczna, Gdańsk



JUPITER jest jednym z największych i najbardziej nowatorskich badań nad leczeniem statynami. Korzyści kliniczne stwierdzono w nim wcześniej niż w wielu innych badaniach dotyczących leczenia hipolipemizującego. Uzyskana redukcja względnego ryzyka sercowo-naczyniowego jest bardzo znaczna, zwłaszcza

jeśli weźmiemy pod uwagę krótki okres obserwacji (niecałe 2 lata), wynikający z wcześniejszego zakończenia badania. Korzyści były tak ewidentne, że badanie nie mogło być kontynuowane ze względów etycznych. Przy omawianiu wyników tego badania, warto odpowiedzieć na następujące pytania:

1. Czym się wyróżnia JUPITER na tle innych badań klinicznych? Jakie są jego zalety?
2. Jakie są potencjalne zastrzeżenia i wątpliwości związane z protokołem i wynikami badania?
3. Czy wnioski wynikające z badania mogą zostać wykorzystane w praktyce lekarskiej? Czy będą miały wpływ na przyszłe zalecenia?
4. Jakie są potencjalne implikacje tego badania dla prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce?

### Ad 1. Czynniki wyróżniające badanie JUPITER

Statyny zrewolucjonizowały terapię chorób układu krążenia. Wiele badań klinicznych jednoznacznie wykazało ich przydatność w prewencji wtórnej oraz w prewencji pierwotnej w grupach zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego, m.in. u chorych na cukrzycę (badania CARDS i HPS) oraz nadciśnienie tętnicze (badanie ASCOT-LLA). Znacznie więcej wątpliwości dotyczyło zasadności stosowania statyn w prewencji pierwotnej u chorych „umiarkowanego” ryzyka bez hipercholesterolemii. Co więcej, nie było wiadomo, czy agresywne obniżanie stężenia cholesterolu (do wartości cholesterolu LDL poniżej 70 mg%), do tychczas zarezerwowane dla prewencji wtórnej, może przynieść korzyści w prewencji pierwotnej. Twórcy badania JUPITER postanowili znaleźć odpowiedź na te pytania w grupie osób z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP), weryfikując w prospektywnym badaniu wcześniejsze obserwacje wiążące proces zapalny ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Wyniki badania JUPITER były jednoznacznie pozytywne, co wyróżnia je na tle wielu innych badań opublikowanych w ubiegłym roku, których wyniki były neutralne lub nawet negatywne. Wśród tych ostatnich warto wspomnieć o badaniu ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), które wykazało, że zbyt agresywna kontrola glikemii – w przeciwieństwie do cholesterolu LDL – może wręcz zwiększać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

### Ad 2. Potencjalne zastrzeżenia i wątpliwości

Pomimo bardzo przekonujących wyników badania JUPITER warto się zastanowić nad jego potencjalnymi ograniczeniami i wątpliwościami przy interpretowaniu wyników.

Po pierwsze, czy obserwowane korzyści to rzeczywiście efekt preselekcji badanych na podstawie stężenia CRP, czy raczej skutek zastosowania rosuwastatyny, która siłą swojego działania znacznie przewyższa statyny stosowane we wcześniejszych badaniach dotyczących prewencji pierwotnej. Należy w tym miejscu wspomnieć o badaniu ASTEROID (*Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*), które wykazało, że rosuwastatyna może nie tylko hamować, ale wręcz odwracać proces miażdżycowy.

Po drugie, pomimo bardzo znaczącej względnej redukcji ryzyka, redukcja ryzyka bezwzględnego była stosunkowo niewielka (1,8 vs 0,9%), co rodzi pytania dotyczące efektywności kosztowej takiego postępowania.

Po trzecie, w kontekście toczącej się dyskusji o związku niskiego stężenia cholesterolu LDL z nowotworami podnosi się sprawę długoterminowego bezpieczeństwa agresywnego leczenia statynami (w badaniu JUPITER średnie stężenie cholesterolu LDL wynosiło 55 mg%; u jednej czwartej badanych osiągnięto stężenie cholesterolu poniżej 44 mg%).

Po czwarte, u chorych leczonych rosuwastatyną zaobserwowano częstsze występowanie cukrzycy (270 vs 216 przypadków w grupie placebo,  $p = 0,01$ ). Z jednej strony obserwacja ta może budzić obawy, z drugiej wydaje się, że korzyści sercowo-naczyniowe z nawiązką rekompensują potencjalne nasilenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

### Ad 3. Znaczenie badania dla przyszłych zaleceń i codziennej praktyki klinicznej

Badanie JUPITER wykazało, że uwzględnienie stężenia CRP w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie

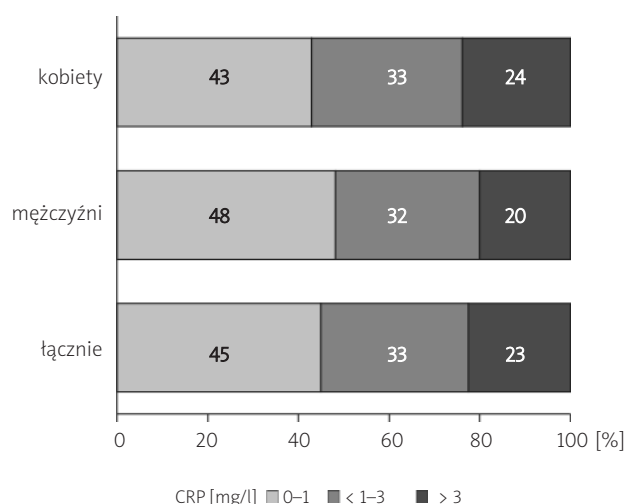
„umiarkowanego” ryzyka sercowo-naczyniowego ułatwia identyfikację osób, u których terapia statynami przynosi korzyści kliniczne. Redakcja *New England Journal of Medicine* na swojej stronie internetowej umieściła ankietę dotyczącą implikacji badania, która zawierała dwa pytania: 1) Czy powinniśmy zmienić standardy oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u osób „zdrowych”? 2) Czy na podstawie wyników badania powinniśmy zmienić dotychczasowe zasady stosowania statyn? Głosy ponad 2500 ankietowanych podzieliły się niemal równo. Za zmianą standardów oceny ryzyka opowiedziało się 49% respondentów, za zmianą wskazań do stosowania statyn – 48%.

W najbliższym czasie możemy się spodziewać kolejnych analiz badania JUPITER, w tym odpowiedzi na pytanie czy największe korzyści kliniczne zaobserwowano u chorych z najwyższym wyjściowym stężeniem CRP oraz największym spadkiem stężenia CRP w trakcie terapii. Na podstawie danych opublikowanych w pierwszej pracy wiemy, że zaobserwowano tendencję ( $p = 0,07$ ) do większych korzyści klinicznych u osób z obciążającym wywiadem rodzinnym.

Wydaje się, że pełna analiza badania JUPITER będzie miała wpływ na formułowanie nowych wytycznych dotyczących prewencji pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego.

#### Ad 4. Implikacje dla prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce

Polska należy do krajów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Badanie NATPOL PLUS wykazało wartości cholesterolu LDL powyżej 135 mg% u 35,5% badanych, kolejnych 21,5% Polaków ma stężenie cholesterolu w zakresie 115–134 mg%. W tym samym badaniu stwierdzono również, że populacja naszego kraju charakteryzuje się wysokimi stężeniami CRP. Wartości powyżej 1 mg/l obser-



**Rycina 1.** Stężenie CRP w Polsce – badanie populacyjne NATPOL PLUS (na podstawie: Zdrojewski T et al. Distribution of C-reactive protein and its relation to arterial hypertension in a country representing a high-risk region for cardiovascular diseases. *Blood Press* 2006; 15: 20-6.)

wuje się u 58% kobiet i 52% mężczyzn. Co trzecia kobieta i co czwarty mężczyzna w Polsce ma wartości CRP powyżej 3 mg/l (Rycina 1). Szczególnie często obserwuje się podwyższone wartości CRP u osób z nadciśnieniem tętniczym; w grupie chorych powyżej 60. roku życia aż 42% kobiet i 33% mężczyzn ma wartości CRP powyżej 3 mg/l. Być może zatem, ze względu na znaczne rozpowszechnienie podwyższonych wartości CRP, celowana terapia statynami u tych chorych mogłaby odegrać szczególnie istotną rolę w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych w naszym kraju.