

Przegląd randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w grupie osób w wieku podeszłym

W niniejszym przeglądzie omawiane są wyniki badań klinicznych pierwotnie projektowanych w populacji po 65. roku życia lub sub-analizy i meta-analizy badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym.

Badanie JUPITER – czyżby odkryto nowy księżyc Jowisza? *JUPITER trial – has another Jupiter’s moon been discovered?*

Marcin Barylski¹, Krzysztof J. Filipiak^{2,3}

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Wiele dotychczasowych badań wskazuje na fakt, że podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) stanowi nie tylko wskaźnik zapalenia, ale jest także niezależnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u osób pozornie zdrowych. Wyniki badania JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) przedstawione na dorocznej sesji kongresu American Heart Association (AHA) w listopadzie 2008 roku wykazały, że terapia rosuwastatyną w dawce 20mg/dobę u osób z prawidłowymi stężeniami cholesterolu LDL, ale podwyższonymi stężeniami białka C-reaktywnego skutkuje 44% redukcją pierwotnego złożonego punktu końcowego, obejmującego zawał serca, udar mózgu, hospitalizację z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji wieńcowej oraz zgon sercowo-naczyniowy (HR: 0,56; 95% CI: 0,46-0,69; p<0,00001), w porównaniu do osób przyjmujących placebo. *Geriatrics 2008; 2: 371-376.*

Słowa kluczowe: JUPITER, cholesterol-LDL, białko C-reaktywne, redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego

Summary

Numerous studies have shown that increased CRP levels are not only indicator of inflammation but also an independent risk factor for cardiovascular disease in apparently healthy individuals. The results of JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) study presented at the annual American Heart Association (AHA) Scientific Meeting which was held in November 2008, showed that rosuvastatin therapy 20mg/day in individuals with low LDL cholesterol but elevated C-reactive-protein levels, significantly reduced the primary end point (a composite of nonfatal MI, nonfatal stroke, hospitalization for unstable angina, revascularization, and confirmed death from cardiovascular causes) by 44% compared with individuals treated with placebo. *Geriatrics 2008; 2: 371-376.*

Keywords: JUPITER, LDL-cholesterol, C-reactive protein, cardiovascular risk reduction

Wprowadzenie

Statyny są lekami stosowanymi powszechnie we wtórnej prewencji choroby wieńcowej oraz w prewencji pierwotnej u osób ze średnim lub wysokim ryzykiem choroby wieńcowej bądź u osób z wysokimi stężeniami cholesterolu LDL. Problemem jest jednak fakt, iż powszechnie stosowane skale lub algorytmy biorą pod uwagę jedynie klasyczne czynniki ryzyka choroby wieńcowej. Zwiększone stężenie cholesterolu LDL nie stanowi najistotniejszego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego, o czym świadczy fakt, że połowa przypadków zawału serca i udaru mózgu dotyczy osób z niskim stężeniem cholesterolu LDL [1].

Wyniki licznych badań wskazują na istotną rolę, jaką odgrywa stan zapalny w patogenezie schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że podwyższone stężenie białka C-reaktywnego oznaczonego metodą wysokoczułą (*high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP*) stanowi nie tylko wskaźnik zapalenia, ale jest także niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. W ostatnim okresie coraz częściej sugeruje się, że białko C-reaktywne bierze czynny udział w patogenezie miażdżycy [2].

Tak więc zasadniczym pytaniem jest obecnie to czy wskaźnik zapalenia, jakim jest hsCRP, może być użyteczny w identyfikacji pacjentów, którzy odniosą korzyść z leczenia statynami, pomimo prawidłowego stężenia cholesterolu LDL.

Odpowiedzi na to pytanie próbowano uzyskać w badaniu JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [3], którego wyniki ogłoszono podczas dorocznego kongresu American Heart Association (AHA) w listopadzie 2008 roku.

Zastosowanie statyny (w tym przypadku rosuwastatyny) w populacji osób z prawidłowym stężeniem cholesterolu LDL, ale z podwyższonym stężeniem hsCRP miało za zadanie obniżyć poziom białka C-reaktywnego, a przez to, jak zakładano, także ryzyko sercowo-naczyniowe.

Cel badania i rodzaj protokołu

Celem badania była ocena wpływu podawania 20mg/dobę rosuwastatyny w porównaniu z placebo na ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego u zdrowych mężczyzn i kobiet z prawidłowym stężeniem cholesterolu LDL, ale z pod-

wyższonym stężeniem hsCRP.

Badanie miało charakter randomizowany i wielo-środkowy (1315 ośrodków w 26 krajach). Wykonane było metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo. Okres obserwacji chorych włączonych do badania wynosił średnio 1,9 roku (maksymalnie 5 lat). Warty podkreślenia jest fakt, że w maju 2008 roku, ze względu na ewidentną przewagę grupy leczonej rosuwastatyną, na podstawie rekomendacji niezależnej komisji monitorującej wyniki badań oraz komitetu kierującego badaniem JUPITER, podjęto decyzję o przedwczesnym zakończeniu badania.

Badana populacja i rodzaj zastosowanej interwencji

W latach 2003-2006 wstępnie do badania zrekrutowano 89 890 potencjalnych osób bez chorób układu sercowo-naczyniowego. Ostatecznie zrandomizowano 17 802 osoby w wieku ≥ 50 lat dla mężczyzn oraz ≥ 60 lat dla kobiet, bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, u których stężenie cholesterolu LDL wynosiło < 130 mg/dl, a stężenie hsCRP ≥ 2 mg/l.

Kryteria wyłączenia stanowiły: stężenie triglicerydów ≥ 500 mg/dl, przyjmowanie leków hipolipemizujących, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, aktywność aminotransferazy alaninowej ponad 2-krotnie przewyższająca górną granicę normy, aktywność kinazy kreatynowej ponad 3-krotnie przewyższająca górną granicę normy, stężenie kreatyniny > 2 mg/dl. Do badania nie zakwalifikowano ponadto osób z cukrzycą, źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ($> 190/100$ mmHg), z wywiadem w kierunku nowotworu w okresie 5 lat poprzedzających badanie JUPITER, niedoczynnością tarczycy (TSH 1,5 raza powyżej górnej granicy normy), nadużywających alkoholu lub narkotyków, wykazujących przewlekły stan zapalny oraz leczonych lekami immunosupresyjnymi lub glikokortykosteroidami. Charakterystykę populacji pacjentów włączonych do badania JUPITER przedstawiono w Tabeli 1.

Zakwalifikowane do badania osoby zrandomizowano do leczenia rosuwastatyną w dawce 20 mg/dobę lub placebo. Badania kontrolne zaplanowano po 13 tygodniach, 6 miesiącach i następnie co 6 miesięcy do wizyty zamykającej badanie po okresie 60 miesięcy.

Za pierwotny złożony punkt końcowy przyjęto: zawał serca, udar mózgu, hospitalizację z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, konieczność prze-

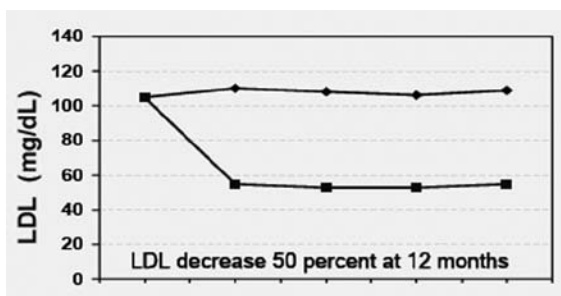
Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania JUPITER [3]

	rosuwastatyna (8901 osób)	placebo (8901 osób)
Mediana wieku	66 lat	66 lat
Odsetek kobiet	38,5%	37,9%
Rasa kaukaska	71,4%	71,1%
Afroamerykanie	12,4%	12,6%
Osoby pochodzenia latynoamerykańskiego	12,6%	12,8%
Mediana ciśnienia skurczowego	134 mmHg	134 mmHg
Mediana ciśnienia rozkurczowego	80 mmHg	80 mmHg
Palacze papierosów	15,7%	16%
Obciążający wywiad rodzinny chorób sercowo-naczyniowych	11,2%	11,8%
Zespół metaboliczny	41%	41,8%
Osoby przewlekle stosujące kwas acetylosalicylowy	16,6%	16,6%
Mediana stężenia CRP (mg/l)	4,2	4,3
Mediana stężenia LDL-cholesterolu (mg/dl)	108	108
Mediana cholesterolu całkowitego (mg/dl)	186	185
Mediana stężenia triglicerydów (mg/dl)	118	118
Mediana stężenia HDL-cholesterolu (mg/dl)	49	49
Glikemia na czczo (mg/dl)	94	94
Hemoglobina glikowana (%)	5,7	5,7

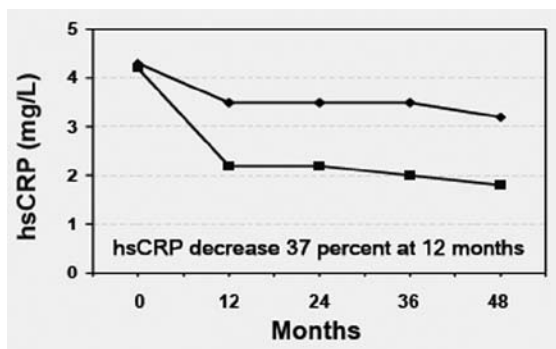
prowadzenia rewaskularyzacji wieńcowej oraz zgon sercowo-naczyniowy.

Wyniki badania

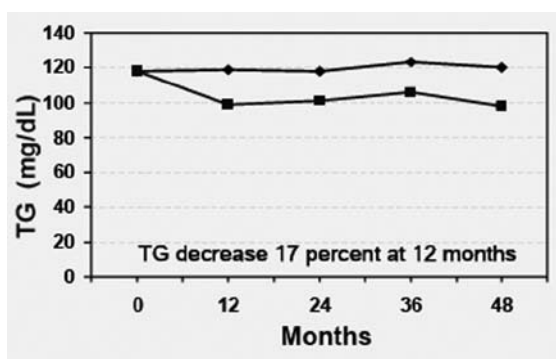
W grupie rosuwastatyny po 12 miesiącach średnie stężenie cholesterolu LDL było o 50% niższe niż wyjściowe i wynosiło 55 mg/dl (Rycina 1), stężenie hsCRP uległo redukcji o 37% w porównaniu z wartościami wyjściowymi i wynosiło średnio 2,2 mg/l (dla wszystkich $p < 0,001$) (Rycina 2), zaś stężenie triglicerydów uległo redukcji o 17% (Rycina 3).



Rycina 1. 50% redukcja stężenia cholesterolu LDL po 12 miesięcznej terapii rosuwastatyną [3]



Rycina 2. 37% redukcja stężenia hsCRP po 12-miesięcznej terapii rosuwastatyną [3]



Rycina 3. 17% redukcja stężenia triglicerydów po 12-miesięcznej terapii rosuwastatyną [3]

Tabela 2. Wyniki leczenia hipolipemizującego i przeciwzapalnego po 48-miesięcznej terapii rosuwastatiną [3]

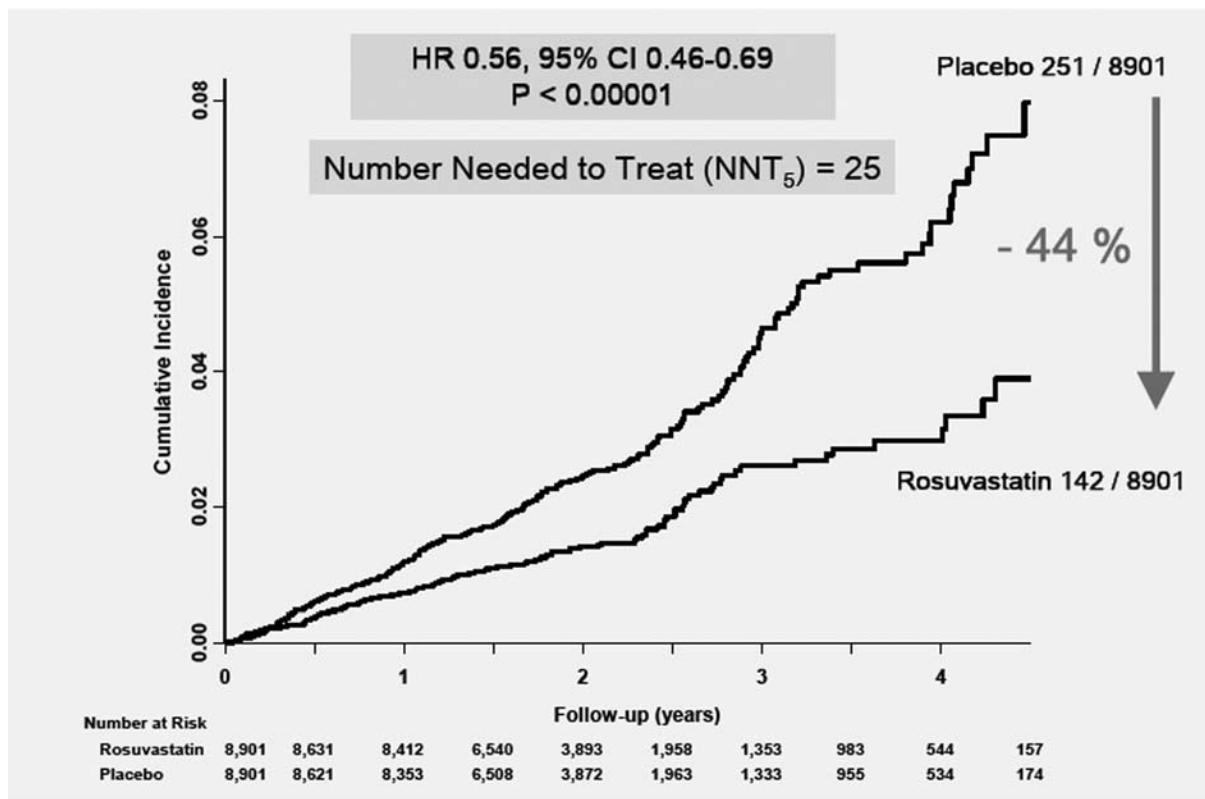
Parametr	Wartości wyjściowe		Wartości po 48 miesiącach	
	rosuwastatyna	placebo	rosuwastatyna	placebo
CRP (mg/l)	4,2	4,3	1,8	3,3
LDL-cholesterol (mg/dl)	108	108	55	109
HDL-cholesterol (mg/dl)	49	49	50	50
Triglicerydy	118	118	99	118

Niskie stężenie cholesterolu LDL, hsCRP oraz triglicerydów utrzymywało się w grupie rosuwastatyny do końca badania (po 48 miesiącach cholesterol LDL - 55 mg/dl, hsCRP - 1,8 mg/l, triglicerydy - 99 mg/dl). Jednocześnie w grupie placebo przez cały okres obserwacji utrzymywało się podwyższone stężenie hsCRP (wyjściowo 4,3 mg/l, po 48 miesiącach 3,3 mg/l). Leczenie rosuwastatiną nie miało trwałego wpływu na poziom cholesterolu HDL. Efekty leczenia hipolipemizującego i przeciwzapalnego rosuwastatiną po okresie 48 miesięcy przedstawiono w Tabeli 2.

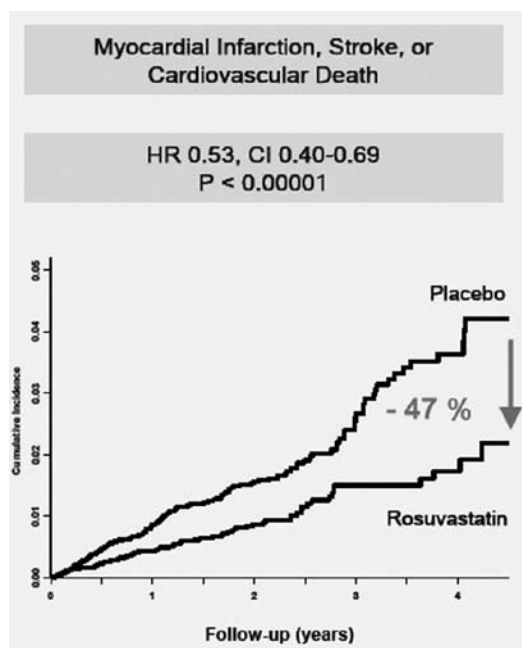
Pierwotny punkt końcowy wystąpił w grupie rosuwastatyny w 142 przypadkach, a w grupie placebo

w 251 przypadkach (HR: 0,56; 95% CI: 0,46-0,69; $p < 0,00001$), co wiązało się z 44% redukcją w grupie leczonej statyną (Rycina 4).

Leczenie rosuwastatiną wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka: zawału serca zakończonego lub niezakończonego zgonem (HR: 0,46; 95% CI: 0,30-0,70; $p < 0,0002$), udaru mózgu zakończonego lub niezakończonego zgonem (HR: 0,52; 95% CI: 0,33-0,80; $p < 0,003$), rewaskularyzacji tętniczej lub niestabilnej choroby wieńcowej (HR: 0,53; 95% CI: 0,40-0,70; $p < 0,00001$) oraz złożonego punktu zawierającego zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon sercowo-



Rycina 4. 44% redukcja złożonego punktu końcowego w grupie rosuwastatyny po 48 miesiącach leczenia [3]



Rycina 5. 47% redukcja złożonego punktu (obejmującego zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon sercowo-naczyniowy) w grupie rosuwastatyny po 48 miesiącach leczenia [3]

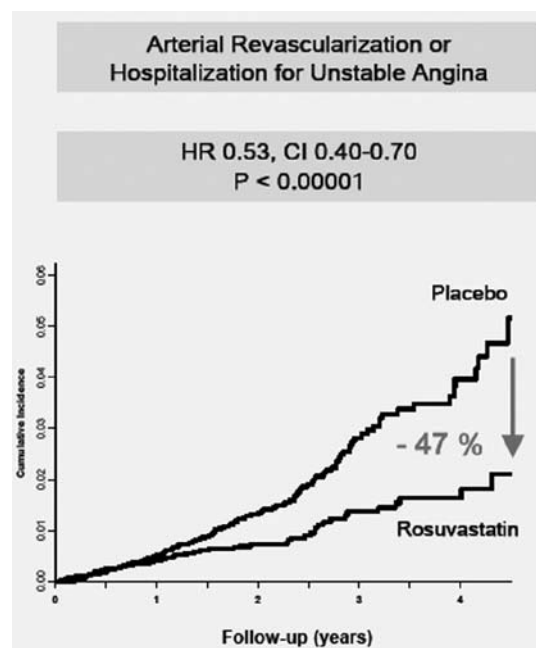
naczyniowy (HR: 0,53; 95% CI: 0,40-0,69; $p < 0,00001$) (Rycina 5 i 6).

Dane dotyczące efektów działania rosuwastatyny w zakresie wpływu na punkty końcowe badania zebrano w Tabeli 3.

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.

Komentarz Autorów

Patrząc na wyniki badania JUPITER trudno orzec, który z efektów działania rosuwastatyny (hipolipemi-



Rycina 6. 47% redukcja złożonego punktu (obejmującego potrzebę rewaskularyzacji wieńcowej oraz niestabilną chorobę wieńcową) w grupie rosuwastatyny po 48 miesiącach leczenia [3]

zujący czy przeciwwzapalny) odpowiada w największym stopniu za korzyści, jakie odnieśli pacjenci w grupie aktywnie leczonej statyną. Być może, nie można rozdzielić efektu obniżania stężenia cholesterolu LDL od obniżania stężenia białka C-reaktywnego.

Oprócz niewątpliwych korzyści, jakie odnieśli leczeni rosuwastatyną, bardzo ważny jest fakt, że terapia ta była bardzo dobrze tolerowana, także w grupie, w której osiągnęto stężenie cholesterolu-LDL < 55 mg/dl (połowa pacjentów leczonych rosuwastatyną), jak i stężenie cholesterolu-LDL < 44 mg/dl (jedna czwarta pacjentów leczonych rosuwastatyną). Badanie to niewątpliwie otwiera nową epokę w terapii statynami, jak i w ogólnych poglądach na temat stosowania leczenia hipolipemizującego w prewencji pierwotnej.

Wydaje się także, że ocena ryzyka sercowo-naczyniowego powinna uwzględniać wartości stężeń hsCRP, a wskazania do profilaktycznego leczenia statyną prawdopodobnie zostaną poszerzone na populację z podwyższonym hsCRP, którego obniżenie będzie jednym z celów terapeutycznych.

Tabela 3. Efekty działania rosuwastatyny w zakresie wpływu na punkty końcowe badania [3]

Obserwowany punkt końcowy badania	Liczba punktów końcowych (rosuwastatyna)	Liczba punktów końcowych (placebo)	Względne ryzyko (HR – ang. hazard ratio)	95% przedział ufności (95% CI)	Poziom istotności statystycznej (p)
Punkt pierwszorzędowy, złożony (zawały serca, udary mózgu, zgony sercowo-naczyniowe, potrzeba rewaskularyzacji wieńcowej, niestabilna choroba wieńcowa)	142	251	0,56	0,46-0,69	<0,00001
Zawały serca niezakończone zgonem	22	62	0,35	0,22-0,58	<0,00001
Zawały serca – wszystkie	31	68	0,46	0,30-0,70	<0,0002
Udary mózgu niezakończone zgonem	30	58	0,52	0,33-0,80	<0,003
Udary mózgu – wszystkie	33	64	0,52	0,34-0,79	<0,002
Potrzeba rewaskularyzacji wieńcowej i niestabilna choroba wieńcowa	76	143	0,53	0,40-0,70	<0,00001
Punkt złożony – zgon sercowo-naczyniowy / zawał serca / udar mózgu	83	157	0,53	0,40-0,69	<0,00001
Całkowita śmiertelność	198	247	0,80	0,67-0,97	0,02

Adresy do korespondencji:

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji
Kardiologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

e-mail: mbarylski3@wp.pl

Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

E-mail: krzysztof.filipiak@amwaw.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
2. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44(1): 6-11.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2195-207.