

## 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 SATURN – wpływ maksymalnych dawek rosuwastatyny i atorwastatyny na regresję miażdżycy w naczyniach wieńcowych

#### *SATURN study – the impact of maximum doses of rosuvastatin and atorvastatin on the regression of coronary atherosclerosis*

Marcin Barylski<sup>1</sup>, Małgorzata Górską-Ciebiada<sup>2</sup>, Maciej Ciebiada<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>3</sup> Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Streszczenie

Statyny zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe i spowalniają postęp miażdżycy tętnic wieńcowych proporcjonalnie do ich wpływu na stężenie cholesterolu frakcji LDL. Istnieje jednak niewiele badań oceniających zdolność intensywnej terapii statynami do regresji zmian miażdżycowych. Przeprowadzone u 1039 pacjentów badanie SATURN porównywało wpływ leczenia atorwastatyną w dawce 80 mg lub rosuwastatyną w dawce 40 mg na progresję miażdżycy w naczyniach wieńcowych, jak również bezpieczeństwo stosowanej terapii. Maksymalne dawki atorwastatyny i rosuwastatyny prowadziły do istotnej regresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, mimo różnego wpływu na stężenia cholesterolu frakcji LDL i HDL. Nie odnotowano różnic między obiema statynami, jeśli chodzi o procentową zmianę objętości blaszki miażdżycowej mierzonej w wewnątrznaczyniowym badaniu ultrasonograficznym. *Geriatrics 2012; 6: 264-269.*

*Słowa kluczowe: atorwastatyna, rosuwastatyna, miażdżycy, ultrasonografia wewnątrznaczyniowa*

### Abstract

Statins reduce cardiovascular risk and slow the progression of coronary atherosclerosis in proportion to their ability to reduce low-density lipoprotein (LDL) cholesterol. However, few studies have either assessed the ability of intensive statin treatments to achieve disease regression. SATURN study performed in 1039 patients with coronary disease, compared the effect of treatment with either atorvastatin, 80 mg daily, or rosuvastatin, 40 mg daily, on the progression of coronary atherosclerosis, and assessed their safety. Maximal doses of rosuvastatin and atorvastatin resulted in significant regression of coronary atherosclerosis. Despite the lower level of LDL cholesterol and the higher level of HDL cholesterol achieved with rosuvastatin, a similar degree of regression of percentage atheroma volume measured in intravascular ultrasound imaging was observed in the two treatment groups. *Geriatrics 2012; 6: 264-269.*

*Keywords: atorvastatin, rosuvastatin, atherosclerosis, intravascular ultrasound*

## Wprowadzenie

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (statyny), są najczęściej stosowaną grupą leków w leczeniu zaburzeń lipidowych. Dowody na redukcję stężeń lipidów i poprawę rokowania są silne i jednoznaczne. Obserwowane korzyści ze stosowania statyn są efektem korzystnego wpływu tych leków na stężenia lipidów osocza – zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) i triglicerydów (TG) oraz zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*), a także wielu działań plejotropowych. Ponadto intensywne obniżanie stężenia LDL-C może nie tylko zahamować postęp, ale również spowodować regresję zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [1,2]. W aktualnych rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) eksperci wielokrotnie odnoszą się do roli statyn w optymalizacji prewencji i terapii chorób układu sercowo-naczyniowego [3]. Dostępne statyny różnią się znacznie, jeśli chodzi o zdolność do zmniejszania stężenia lipidów aterogennych i zwiększania stężenia HDL-C. Atorwastatyna i rosuvastatyna są najbardziej skutecznymi statynami, pozwalając na redukcję stężenia LDL-C o 50% w przypadku atorwastatyny i o ponad 50% w przypadku rosuvastatyny [4]. Pomimo, że dysponujemy badaniami porównującymi wpływ atorwastatyny i rosuvastatyny na stężenia lipidów, nie przeprowadzono dotychczas randomizowanych badań klinicznych porównujących obie statyny w zakresie ich wpływu na progresję zmian miażdżycowych.

## Cel badania i rodzaj protokołu

Celem badania SATURN (*Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin*) było określenie wpływu maksymalnych dawek rosuvastatyny i atorwastatyny na regresję zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Dodatkowo badacze postawili hipotezę, że wpływ obu statyn na redukcję stężenia LDL-C będzie podobny, ale prawdopodobnie wystąpi większy wzrost stężenia HDL-C w grupie otrzymującej rosuvastatynę.

U wszystkich chorych wykonywano ultrasonografię wewnątrznaczyniową (IVUS, *intravascular ultrasound*) naczyń wieńcowych. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana odsetka objętości blaszki

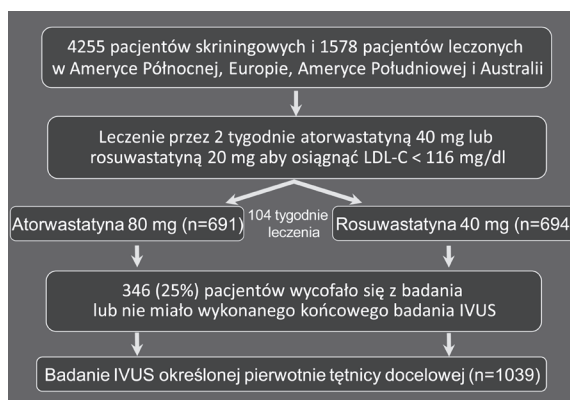
miażdżycowej (PAV, *percentage atheroma volume*). Drugorzędowym punktem końcowym była zmiana całkowitej objętości blaszki miażdżycowej (TAV, *total atheroma volume*) [5].

## Badana populacja i rodzaj zastosowanej interwencji

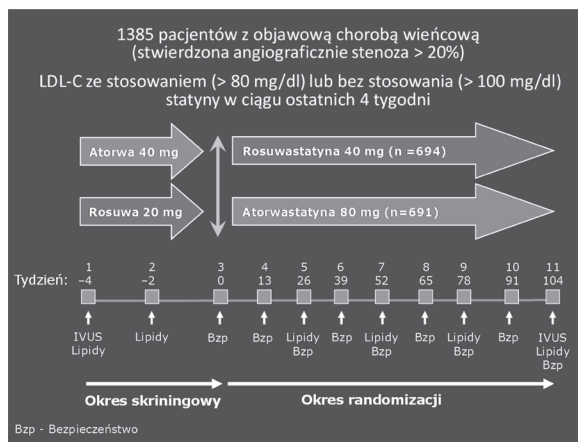
Badaniem objęto łącznie 1385 osób w wieku 18-75 lat, u których stwierdzono co najmniej jedną tętnicę wieńcową z 20% zwężeniem i z docelową tętnicą do obrazowania ze zwężeniem nieprzekraczającym 50%. Wyjściowe stężenie LDL-C wynosiło > 100 mg/dl dla chorych, którzy przez ostatnie 4 tygodnie nie przyjmowali statyny, lub > 80 mg/dl dla chorych leczonych statyną.

Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: intensywne leczenie hipolipemizujące powyżej 3 miesięcy w roku poprzedzającym badanie, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zaburzenia czynności nerek lub wątroby [5].

Pacjentów początkowo zrandomizowano w proporcji 1:1 do ramienia otrzymującego rosuvastatynę w dawce 20 mg lub atorwastatynę w dawce 40 mg. Po 2 tygodniach chorych, u których stężenie LDL-C wynosiło < 116 mg/dl i TG < 500 mg/dl ponownie zrandomizowano w proporcji 1:1 do ramienia otrzymującego maksymalną dawkę rosuvastatyny (40 mg) lub atorwastatyny (80 mg). Okres obserwacji wynosił 104 tygodnie. Schemat badania przedstawiono na rycinach 1 i 2. Cechy wyjściowej charakterystyki badanej populacji przedstawiono w tabeli 1 [5].



Rycina 1. Badanie SATURN – przepływ pacjentów [5]  
Figure 1. SATURN study – flow of patients [5]



Rycina 2. Badanie SATURN – schemat badania [5]  
 Figure 2. SATURN study – study design [5]

## Wyniki badania

Po 104 tygodniach terapii w grupie rosuwastatyny uzyskano redukcję stężenia LDL-C do  $62,6 \pm 1,0$  mg/dl, a w grupie atorwastatyny do  $70,2 \pm 1,0$  mg/dl ( $p < 0,001$ ). Średnie stężenie HDL-C w grupie rosuwastatyny wynosiło  $50,4 \pm 0,5$  mg/dl, a w grupie atorwastatyny  $48,6 \pm 0,5$  mg/dl ( $p = 0,01$ ). Wyniki te skutkowały w grupie rosuwastatyny niższym wskaźnikiem LDL-C/HDL-C ( $1,30 \pm 0,02$  vs  $1,50 \pm 0,02$  w grupie atorwastatyny;  $p < 0,001$ ) oraz większym odsetkiem pacjentów, którzy uzyskali stężenie LDL-C  $< 70$  mg/dl (72,1% vs 56,1% w grupie atorwastatyny;  $p < 0,001$ ). Mediana stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) wynosiła 1,0 mg/l w grupie atorwastatyny oraz 1,1 mg/l w grupie rosuwastatyny ( $p = 0,05$ ) (tabela 2) [5].

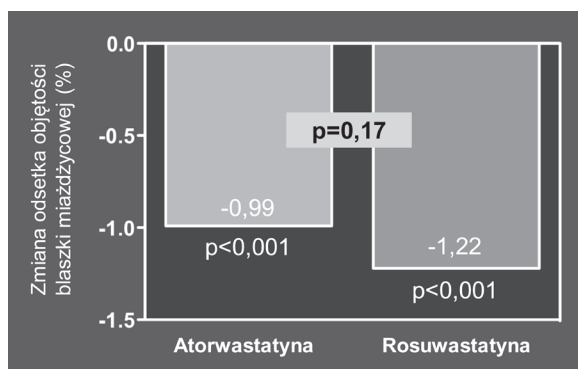
Pierwszorzędowy punkt końcowy (PAV) zmniejszył się o 0,99% u pacjentów leczonych atorwastatyną i o 1,22% u pacjentów leczonych rosuwastatyną, jednak bez uzyskania istotności statystycznej, jeśli chodzi

Tabela 1. Badanie SATURN – cechy wyjściowej charakterystyki badanej populacji [5]  
 Table 1. SATURN study – baseline characteristics of patients [5]

Parametr	Atorwastatyna (n = 519)	Rosuwastatyna (n = 520)
Średni wiek (lata)	57,9	57,4
Mężczyźni (%)	74,4	72,9
Mediana BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29,2	28,9
Nadciśnienie tętnicze (%)	70,7	70,0
Cukrzyca (%)	16,8	13,8
Wcześniejsze stosowanie statyn (%)	61,5	58,3
Inne stosowane jednocześnie leki		
Leki przeciwplatekcyjne (%)	97,9	97,5
Beta-blokery (%)	61,1	60,6
ACE inhibitory (%)	44,5	43,5
Sartany (%)	15,8	16,7

Tabela 2. Badanie SATURN – wartości parametrów biochemicznych podczas leczenia [5]  
 Table 2. SATURN study – biochemical values during treatment [5]

Parametr	Atorwastatyna (n = 519)	Rosuwastatyna (n = 520)	p
Cholesterol LDL (mg/dl)	70,2	62,6	<0,001
Cholesterol HDL (mg/dl)	48,6	50,4	0,01
Triglicerydy (mg/dl)	110	120	0,02
Wskaźnik LDL-C/HDL-C	1,5	1,3	<0,001
hs CRP (mg/l)	1,0	1,1	0,05



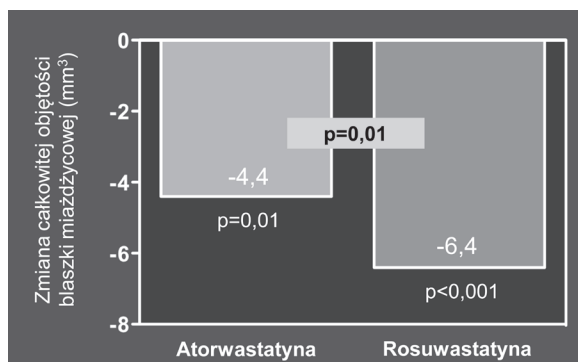
Rycina 3. Badanie SATURN – zmiana odsetka objętości blaszki miażdżycowej (PAV, percentage atheroma volume) [5]

Figure 3. SATURN study – change in percentage atheroma volume (PAV) [5]

o różnicę pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi ( $p = 0,17$ ) (rycina 3) [5].

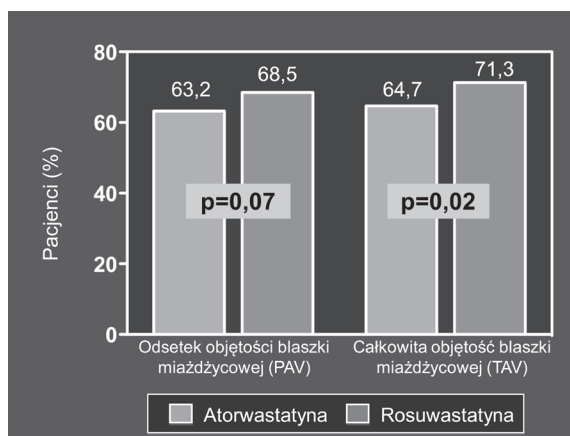
Wpływ na znormalizowaną objętość całkowitą blaszki miażdżycowej (TAV), która stanowiła drugorzędowy punkt końcowy, obejmował istotne statystycznie obniżenie o  $6,39 \text{ mm}^3$  w grupie leczonej rosuwastatyną w porównaniu z obniżeniem o  $4,42 \text{ mm}^3$  w grupie leczonej atorwastatyną ( $p = 0,01$ ) (rycina 4) [5].

Stopień regresji zmian miażdżycowych w obu grupach był największy z obserwowanych do tej pory w badaniach klinicznych. 68,5% pacjentów leczonych rosuwastatyną oraz 63,2% pacjentów leczonych atorwastatyną osiągnęło pewien stopień regresji mierzony



Rycina 4. Badanie SATURN – zmiana całkowitej objętości blaszki miażdżycowej (TAV, total atheroma volume) [5]

Figure 4. SATURN study – change in total atheroma volume (TAV) [5]



Rycina 5. Badanie SATURN – odsetek pacjentów wykazujących regresję blaszki miażdżycowej [5]

Figure 5. SATURN study – fraction of patients exhibiting atheroma regression [5]

wartością PAV w badaniu IVUS. W przypadku punktu końcowego obejmującego wartość TAV 71,3% pacjentów leczonych rosuwastatyną oraz 64,7% pacjentów leczonych atorwastatyną spełniło kryteria regresji choroby (rycina 5) [5].

Zdaniem badaczy profil występowania zdarzeń niepożądanych był „akceptowalny”, z niską częstością występowania nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych. W grupie z atorwastatyną odnotowano częstsze występowanie podwyższonego stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) w porównaniu z grupą leczoną rosuwastatyną (2,0% vs 0,7%;  $p = 0,04$ ). Z kolei w grupie z rosuwastatyną odnotowano większą częstość białkomoczu w porównaniu z grupą leczoną atorwastatyną (3,8% vs 1,7%;  $p = 0,02$ ). W obu grupach terapeutycznych nie stwierdzono zmian stężenia hemoglobiny glikowanej (tabela 3) [5].

## Komentarz Autorów

Badanie SATURN można uznać za kolejną przełomową próbę kliniczną udowadniającą, że przy zastosowaniu silnych statyn w dużych dawkach możliwe jest nie tylko zahamowanie, ale również regresja blaszki miażdżycowej. Wyjątkowość tego badania polega również na fakcie, że jest to próba kliniczna typu *head-to-head*, bezpośrednio porównująca leki między sobą w prospektywnej obserwacji z podwójnie ślepą próbą.

Tabela 3. Badanie SATURN – zdarzenia niepożądane [5]

Table 3. SATURN study – adverse events [5]

Parametr	Atorwastatyna (n = 519)	Rosuwastatyna (n = 520)
Główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (%)	7,1	7,5
ALT > 3 x GGN (%)	2,0	0,7
CK > 5 x GGN (%)	0,7	0,3
Białkomocz (%)	1,7	3,8
Kreatynina > GGN (%)	3,0	3,3
Zmiana HbA1c (%)	0,09	0,05

GGN – górna granica normy

Po raz kolejny udowodniono, że istnieje wyraźny związek między uzyskiwanymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL a postępem procesu miażdżycowego. Jednakże wyniki badania SATURN nie do końca pokrywają się z wynikami uzyskanymi w innych badaniach klinicznych. Istnieją bowiem pewne niespójności między badaniami klinicznymi z wykorzystaniem IVUS. Na przykład w badaniu klinicznym REVERSAL [1] wykazano, że atorwastatyna w dawce 80 mg zahamowała postęp miażdżycy, ale nie spowodowała regresji choroby, podczas gdy w badaniu SATURN ponad 60% pacjentów uzyskało regresję zmian miażdżycowych, stosując lek w tej samej dawce. Z kolei rosuwastatyna w badaniu SATURN nie spełniła oczekiwań, jeśli chodzi o zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL. W badaniu ASTEROID, w którym podawano rosuwastatynę w dawce 40 mg przez 2 lata, stężenie HDL-C wzrosło o 15% [6].

Badanie SATURN potwierdziło bezpieczeństwo i dobrą tolerancję atorwastatyny i rosuwastatyny stosowanych w maksymalnych dawkach. Uwagę zwraca częstsze występowanie podwyższonego stężenia ALT w grupie atorwastatyny oraz większa częstość białkomoczu w grupie rosuwastatyny. Potwierdza to fakt, że u osób z łagodnym uszkodzeniem wątroby preferowana powinna być rosuwastatyna, a u chorych z niewydolnością nerek – atorwastatyna, szczególnie jeśli weźmiemy pod uwagę najnowsze wyniki badań PLANET I i PLANET II [7].

Podstawowym problemem terapii statynowej w Polsce jest stosowanie zbyt małych dawek leków z tej grupy, nieodpowiadających dawkom o udowodnionych w dużych randomizowanych badaniach klinicznych korzyściach terapeutycznych. Zbyt rzadko sięga się po najsilniejsze statyny, a ponadto nie jest dostatecznie rozpowszechnione przekonanie o konieczności długotrwałej terapii tymi lekami. Badanie SATURN jest kolejną próbą kliniczną mogącą służyć za ważny argument do szerszego stosowania atorwastatyny i rosuwastatyny – statyn silniejszych, skuteczniejszych, zapewniających nie tylko uzyskanie docelowego stężenia LDL-C u większego odsetka pacjentów, ale również mogących spowodować regresję blaszki miażdżycowej, co niejednokrotnie stanowić może prostą metodę na przedłużenie życia wielu chorym.

Adres do korespondencji

✉ Marcin Barylski  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji  
Kardiologicznej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź  
☎ (+48 42) 639-30-80  
✉ mbarylski3@wp.pl

**Konflikt interesów / Conflict of interest**

Brak/None

**Piśmiennictwo:**

1. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
2. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
3. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
4. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92(2):152-60.
5. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of the intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078-87.
6. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
7. de Zeeuw D. Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials. 2010 European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress; June 27, 2010; Munich, Germany.