



Rosuvastatin за първична превенция при пациенти с риск по Framingham >20%: post hoc анализ на проучването JUPITER

Доц. Иво Петров

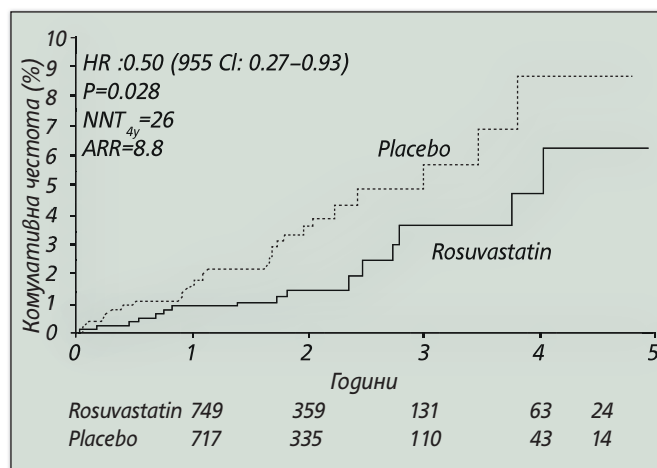
МБАЛ "Токуга Болница София"

Проучването JUPITER (Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating rosuvastatin) е създадено да изследва дали rosuvastatin понижава сърдечно-съдовите (СС) събития при пациенти с нива на LDL-холестерола <3.4 mmol/L, но с повишен СС риск, поради повишени нива на високо-чувствителния С-реактивен протеин (hsCRP).¹ Според терапевтичните ръководствата в сила за 2003 г., участниците не се нуждаят от статинова терапия, но са с повишен СС риск поради доказателство за системно възпаление.² След среден период на проследяване от 1.9 години (макс. 5 години), употребата на rosuvastatin е свързана с 54% понижение в появата на миокарден инфаркт (МИ), 48% на инсулт, 46% на реваскуларизация, 43% на венозен тромбоемболизъм и 20% понижение на общата смъртност.^{1,3} Въз основа на тези резултати, FDA разрешава употребата на rosuvastatin за първична превенция на СС събития при пациенти с повишен hs-CRP и поне един допълнителен рисков фактор.⁴ За разлика от това, Холандската медицинска агенция и 18 други европейски здравни агенции одобряват употребата на rosuvastatin при подгрупа от участници в проучването, категоризирани като „високо рискови“ на база на 10-годишна оценка на риска по Framingham >20%.⁵ Данните от проведеня post hoc анализ, непубликувани до сега, ще са от полза за практикуващите лекари в Европа, тъй като оценката на риска по Framingham >20% не е използвана в дизайна на проучването JUPITER.

За да се съгласува post-hoc анализа с този, предоставен на Европейските здравни агенции, всички участници в проучването са класифицирани според 10-годишни глобални оценки на риска по Framingham.⁶ В JUPITER са включени 17 802 мъже и жени (6515 в Европа), рандомизирани по равно на rosuvastatin 20 mg дневно или на плацебо. В началото на проучването 9% от кохортата са сметнати за високо-рискови за първо СС събитие въз основа на 10-годишна оценка по Framingham за МИ/коронарна смърт >20%. Както се предполага, при сравнение на цялата кохорта на JUPITER високо-рисковите пациенти са по-възрастни, по-често мъже и по-вероятно пушачи, с хипертония и ниски нива на HDL-холестерол. В цялата кохорта

на JUPITER rosuvastatin понижава LDL-холестерола с 50%, триглицеридите със 17% и hs-CRP с 37%, докато HDL-холестеролът се повишава с 4% спрямо плацебо ($p < 0.001$ за всички от началото на проучването до първата година).¹ В групата с висок риск ефектите на rosuvastatin върху липопротеините и hs-CRP е сходен с този за цялата кохорта, със значима регулация на LDL-холестерола, триглицеридите и hs-CRP и значимо повишение на HDL-холестерола ($p < 0.0001$). При прекратяване на проучването появата на МИ/инсулт/СС смърт е по-ниска при високо-рисковите пациенти, приемали rosuvastatin, спрямо плацебо (фиг. 1). Пропорционалното понижение на МИ/инсулт/СС смърт с rosuvastatin е сходно за пациентите с оценка на риска по Framingham >20% или <20% ($p = 0.95$).

При високо-рисковите пациенти няма хетерогенност по отношение на проследявания показател за МИ/инсулт/СС смърт в подгрупите по пол, възраст, раса/етнос, хипертония, пушене, фамилна анамнеза или ранно коронарно сърдечно заболяване, HDL-холестерол в началото на проучването или С-реактивен протеин. При високо-рисковите пациенти сериозни НЛР се съобщават със сходна честота при rosuvastatin спрямо плацебо. За миалгия се съобщава малко по-често при пациентите на



Фиг. 1. Кумулативна честота на МИ/инсулт/СС смърт в групата пациенти с 10-годишна оценка на риска по Framingham > 20%. NNT, number needed to treat; ARR, absolute rate reduction



rosuvastatin с оценка по Framingham >20% – съответно 5.9% спрямо 5.3% при плацебо. Миопатия, миозит и рабдомиолиза са съобщени със сходна честота в двете групи на лечение. В цялата кохорта на JUPITER съобщеният от изследователите за диабет, невалидизиран от комитетата по проследяване резултат, е по-чест при rosuvastatin – 3.0% спрямо 2.4% при плацебо ($p=0.01$).¹ При пациентите с висок риск на rosuvastatin съобщеният от изследователите за диабет не е със съответно по-голяма честота. Две години след рандомизацията се наблюдава повишение с 0.1% на гликирания хемоглобин в групата на rosuvastatin спрямо плацебо ($P<0.001$ спрямо плацебо за групи с висок риск), като в рамките на лечението нивата на кръвна захар на гладно са сходни в двете групи ($P=0.95$ спрямо плацебо за риск по Framingham >20%).

Силни страни на този post-hoc анализ са рандомизираният, плацебо-контролиран дизайн, широкото географско покритие, включително съществен брой европейци, както и включването на много пациенти от женски пол и представители на етнически малцинства. Ограничение на анализа е post-hoc селекцията на високо-рискови подгрупи, предприета в отговор на изисквания от Здравните агенции.⁵ Framingham моделът не включва оценка на hs-CRP. Всички участници в JUPITER имат hs-CRP >2 mg/L, като тази повишена стойност на hs-CRP е поне толкова силна като предиктор за риска, колкото е и повишеният холестерол.⁷ Поради това е вероятно оценката на риска по Framingham систематично да подценява реалния риск за участниците в JUPITER. Освен това, за придържане към изискванията на здравните агенции, сборният проследяван показател за МИ/инсулт/СС смърт е използван в този анализ повече, отколкото предварително формулирания първичен проследяван показател на JUPITER. Въпреки това, относителната редукция на МИ/инсулт/СС смърт с rosuvastatin е забележително последователна, независимо от характеристиките на участниците, както и валидна за цялата популация на проучването като предварително дефиниран проследяван показател в протокола на JUPITER.

За наблюдаваната абсолютна редукция на клиничните събития в JUPITER допринасят два фактора – съществената степен на събития в групата на плацебо, повишена в случая чрез подбор на пациенти с висок глобален сърдечно-съдов риск и повишен hs-CRP, и относителната редукция на риска поради лечение, която е по-голяма поради употреба на мощен статин. Въпреки че тези данни подкрепят употребата на по-мощна статинова терапия, те не намаляват ролята на диетата, физическите упражнения и спирание на пушенето, като най-важни мерки за първична превенция.

Въпреки ползите, произтичащи от лечението с rosuvastatin при високо-рискови пациенти, лечението на пациенти без СС рискови фактори трябва да бъде провеждано внимателно. В допълнение, дългосрочното придържане към статиновата терапия е критично за ефикасността сред пациентите, при които фармакологичната терапия е показана като допълнение към промяна на начина на живот. Въпреки че представените анализи са паралелни на тези, изискани от Европейските здравни агенции, те не касаят повечето пациенти, които всъщност са участвали в JUPITER. Например, сред 7340 мъже и жени с повишен С-реактивен протеин и оценка по Framingham 11–20%, при които 4.5-годишният абсолютен риск за първичния проследяван показател е 10.6% в групата на плацебо, rosuvastatin е свързан с 49% понижение на риска ($p<0.0001$). Сходно на този резултат, сред 6091 пациенти с оценка по Framingham 5–10% в началото на проучването, при 4.5-годишен абсолютен риск от 5.3%, се наблюдава 45% понижение на риска с rosuvastatin ($p=0.005$). По този начин данните от JUPITER показват, че много индивиди с повишен hs-CRP, които са извън подгрупите с висок риск по дефиниция на Framingham, имат както независим абсолютен риск, така и голямо понижение на относителния риск при лечение с rosuvastatin.

**Публикацията е осъществена с помощта на Астра Зенека.*

Книгопис

1. 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. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195–2207.
2. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499–511.
3. Glynn RJ, 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, Ridker PM. A randomized trial for rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 360:1851–1861.
4. Crestor prescribing information in the United States. <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/crestor.pdf> (5 May 2010).
5. Crestor prescribing information in the UK. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/11976/SPC/Crestor+5mg%2c+10mg%2c+20mg+and+40mg+film-coated+tablets/> (24 May 2010).
6. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486–2497.
7. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:132–140.