

# STUDIE JUPITER A CO NÁM ŘÍKÁ?

J. Vítovec, J. Špinar

## Úvod

Podávání statinů v prevenci akutního infarktu myokardu (AIM) nebo cévní mozkové příhody (CMP) u jedinců se zřejmou poruchou funkce endotelu, zvýšenými hodnotami LDL-cholesterolu či cukrovkou je jednoznačně indikované [1]. Na druhé straně ale také víme, že přinejmenším polovina akutních koronárních syndromů nebo CMP se vyskytuje při nízké koncentraci LDL-cholesterolu. Současně je také známo, že při stanovení plazmatických koncentrací C-reaktivního proteinu (CRP), běžně sledovaného ukazatele zánětu, byly zjištěny jeho vyšší hodnoty právě u osob, u kterých se později objevila kardiovaskulární příhoda. V minulosti byly publikovány práce o vlivu statinů na pokles plazmatické koncentrace CRP [2–3]. Dosud však nebyla provedena žádná prospektivní klinická studie, která by sledovala vliv statinů na význam ovlivnění CRP u osob s nízkou koncentrací cholesterolu.

## Cíl studie

Primárním cílem studie JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) bylo prokázat, zda má podávání rosuvastatinu v porovnání s placebem vliv na výskyt kardiovaskulárních příhod; tzn. na kombinovaný cíl: AIM, CMP, cévní revaskularizace, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris nebo úmrtí z kardiovaskulární příčiny [4].

## Soubor nemocných

Do studie JUPITER bylo zařazeno celkem 17 802 zdravých mužů a žen s nízkými plazmatickými koncentracemi LDL-cholesterolu (< 3,4 mmol/l) a vysokou plazmatickou koncentrací CRP (> 2 mg/l). Dostávali buď rosuvastatin v dávce 20 mg/den, nebo placebo. Byl sledován výskyt kombinovaného primárního cíle (tab. 1) [4].

## Výsledky

Studie byla předčasně ukončena po 1,9 letech (medián), protože došlo nejen ke snížení kon-

centrace LDL-cholesterolu o 50 % a koncentrace C-reaktivního proteinu o 37 %, ale současně došlo i k výraznému ovlivnění primárního kombinovaného cíle.

V aktivně léčené větvi s rosuvastatinem byl jeho výskyt významně snížen, v placebové skupině naopak vzrostl (0,77 vs 1,36 příhod/100 pacient-roků; HR: 0,56; 95% CI: 0,46–0,69;  $p < 0,00001$ ), což odpovídá nižšímu výskytu infarktu myokardu (0,17 vs 0,37; HR: 0,46; 95% CI: 0,30–0,70;  $p = 0,0002$ ), cévních mozkových příhod (0,18 vs 0,34; HR: 0,52; 95% CI: 0,34–0,79;  $p = 0,002$ ), nižšímu výskytu revaskularizací či nestabilní anginy pectoris (NAP) (0,41 vs 0,77; HR: 0,53; 95% CI: 0,40–0,70;  $p < 0,00001$ ) nebo kardiovaskulárního úmrtí (0,45 vs 0,85; HR: 0,53; 95% CI: 0,40–0,69;  $p < 0,00001$ ) a nižší celkové mortalitě (1–1,25; HR: 0,80; 95% CI: 0,67–0,97;  $p = 0,02$ ). Podávání rosuvastatinu bylo všemi pacienty velmi dobře snášeno a během studie nebyl v porovnání s placebem zjištěn žádný rozdíl ve výskytu myopatie. Na druhé straně však byl větší počet nahlášených diabetiků zkoušejícími lékaři po rosuvastatinu (3,0 % vs 2,4 % po placebu) a ne-

významný vzestup mediánu glykosylovaného hemoglobinu, i když bez laboratorního vzestupu glykemie. Tento vliv na zhoršení glykemické kontroly byl pozorován i ve studiích s jinými statiny [5]. Dále nemáme bezpečnostní data pro dlouhodobé snížení LDL-cholesterolu pod 1,4 mmol/l u osob s nízkým rizikem léčebných (obr. 1).

## Závěr

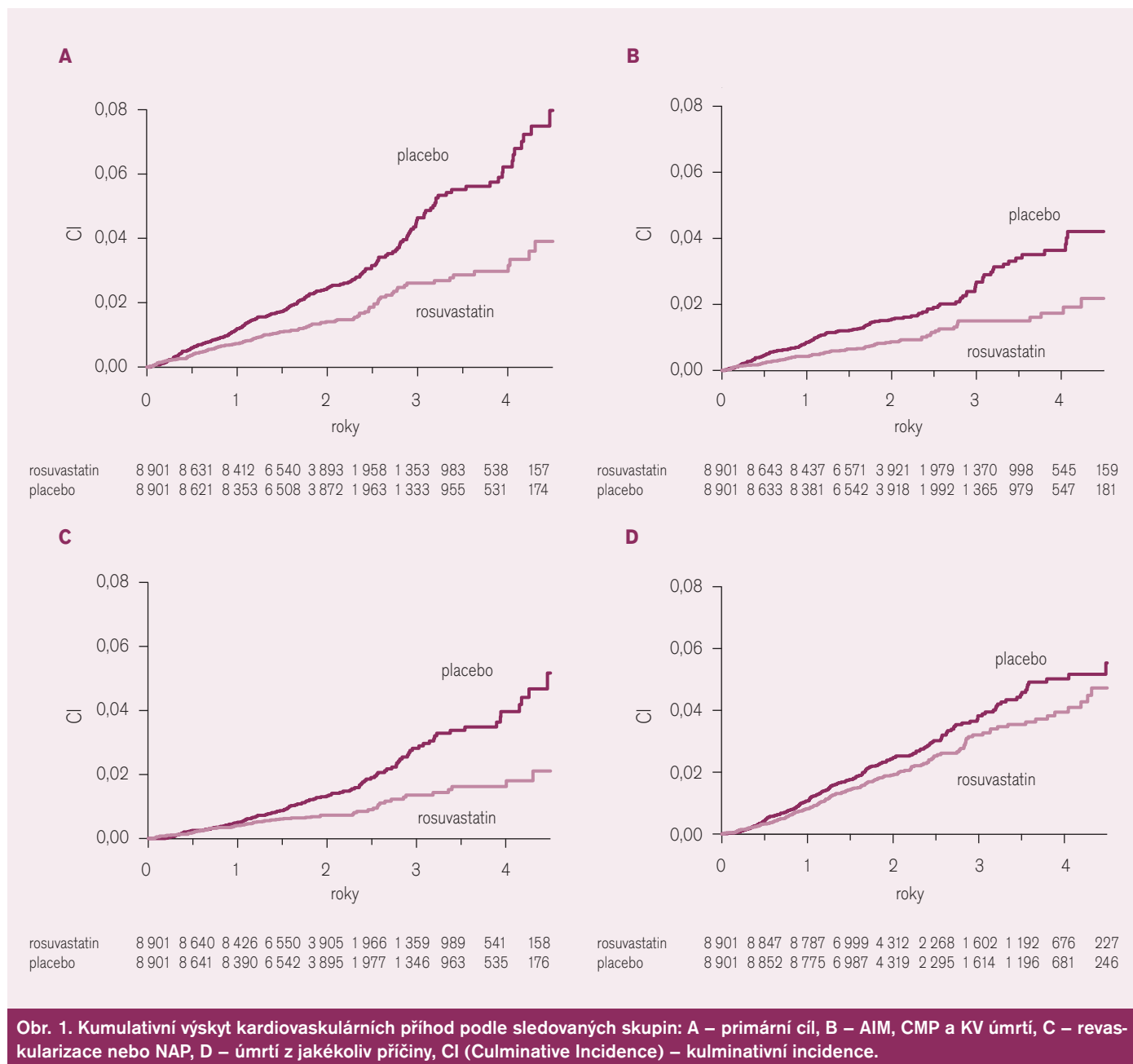
Studie JUPITER jako první prokázala přímou souvislost mezi léčbou statinem a nižším výskytem kardiovaskulárních příhod u osob s nízkými koncentracemi LDL-cholesterolu, ale vyšší plazmatickou koncentrací CRP.

## Co nám říká studie JUPITER?

Otázkou je, kdy začít a zda-li má klinický význam podávat statiny zdravým osobám s nízkým kardiovaskulárním rizikem, které mají pouze zvýšenou plazmatickou koncentraci vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (high-sensitivity CPR – hs-CRP). Již ve studii REVERSAL vyšší dávka statinu vedla nejen k poklesu CRP a LDL-cholesterolu, ale také ke zpomalení progresu aterosklerózy zjišťované intravaskulárním

Tab. 1. Charakteristika nemocných [4].

Ukazatel	Rosuvastatin (N = 8 901)	Placebo (N = 8 901)
věk	60–71	60–71
ženy N (%)	3 426 (38,5)	3 375 (37,9)
body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) – medián (rozpětí)	28,3 (25,3–32,0)	28,4 (25,3–32,0)
krevní tlak (mm/Hg)		
systola – medián (rozpětí)	134 (124–145)/80	134 (124–145)
diastola – medián (rozpětí)	80 (75–87)	80 (75–87)
metabolický syndrom No. (%)	3 652 (41,0)	3 723 (41,8)
aspirin No. (%)	1 481 (16,6)	1 477 (16,6)
hs CRP (mg/litr) – medián (rozpětí)	4,2 (2,8–7,1)	4,3 (2,8–7,2)
LDL-cholesterol (mmol/l) – medián (rozpětí)	2,79 (2,43–3,08)	2,79 (2,43–3,08)
HDL-cholesterol (mmol/l) – medián (rozpětí)	1,26 (1,03–1,55)	1,26 (1,03–1,55)
triglyceridy (mmol/l) – medián (rozpětí)	1,33 (0,96–1,91)	1,33 (0,96–1,91)
glykemie (mmol/l) – medián (rozpětí)	5,18 (4,8–5,6)	5,18 (4,8–5,6)
glykosylovaný Hb (%) – medián (rozpětí)	5,7 (5,4–5,9)	5,7 (5,5–5,9)



ultrazvukem [2]. V rámci programu studií GALAXY, ve kterém se sleduje účinek rosuvastatinu v různých stupních aterosklerotického postižení od těžkých orgánových postižení až po asymptomatické osoby s rizikovými faktory, byla provedena výše uvedená studie JUPITER [3].

Revoluční na této studii je, že si vzala za cílovou skupinu osoby bez kardiovaskulárního rizika dle klasických kritérií, ale které měly zvýšený hs-CRP. Vstupní LDL-cholesterol byl pod 3,4 mmol/l a hs-CRP nad 2,0 mg/l. Za zmínku stojí, že vyšetřeno bylo celkem 89 890 osob, ale pouze 17 802 splnilo zařazovací kritéria pro randomizaci, tzn. 19,8% vhodných probandů. Ti poté dostali buď 20 mg rosuvastatinu, nebo placebo. Primární cíl – výskyt první

velké srdečně-cévní příhody byl po mediánu 1,9 let natolik významně nižší, že nezávislá monitorovací komise studii přerušila pro jasný prospěch aktivní léčby rosuvastatinem. Tento pozitivní výsledek byl i v celé řadě podskupin: jak u mužů, tak u žen, u hypertenze i u normálního tlaku, u obézních i štíhlých, nejvíce s BMI mezi 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>; s pozitivní i negativní rodinnou anamnézou, u kuřáků i nekuřáků.

### Co to bude znamenat pro další klinickou praxi?

Za prvé jak a hlavně kdy a od kolika let vyšetřovat populaci stran hs-CRP? Použijeme-li výrok prof. Hlatkeho uvedeného v editoriale k této studii: „Prevence je lepší než léčba!“, stojí

za úvahu vyšetřovat nízkorizikovou populaci? Pravděpodobně ne. I sám prof. Hlatky doporučuje vyšetřovat stran hs-CRP pouze ty osoby, které mají intermediární riziko určené standardními metodami, např. SCORE [6].

Za druhé bude studie JUPITER znamenat, že všem osobám bez KV rizika pouze se zvýšeným hs-CRP nasadíme 20 mg rosuvastatinu po nefarmakologických intervencích (snížení hmotnosti, zdravá výživa, přiměřený pohyb a stop kouření) a korekci krevního tlaku? A co když bychom stejný příznivý výsledek dostali i u těch vyřazených 25 993 (36,1%) osob, které měly hs-CRP pod 2,0 mg/l? To by potom znamenalo podávat statiny všem! Což jistě není reálné. Ve studii JUPITER na prevenci jedné

kardiovaskulární příhody muselo být léčeno 120 osob rosuvastatinem.

### Co by mělo být pravděpodobně hlavním poselstvím studie JUPITER?

Přes pozitivní výsledek bychom měli zůstat realisty. Vytipovat nemocné se středním rizikem stran pozitivní rodinné anamnézy či nemocné s hypertenzí či metabolickým syndromem, zahájit nefarmakologickou léčbu a bude-li přetrvávat vyšší plazmatická koncentrace hs-CRP, potom zvážit nasazení rosuvastatinu, který zatím jako jediný má klinickou studii s jasným pozitivním výsledkem. Vztít v úvahu délku léčby, adherenci k léčbě (ve studii JUPITER byla pouze 75%), lékové interakce a také musíme respektovat současné preskripční omezení – zatím je indikace pro nemocné s pouhým zvý-

šením CRP tzv. „label-off“, tzn. není schválena oficiálně.

*Práce byla vypracována v rámci Výzkumného záměru MŠMT – MSM0021622402.*

### Literatura

1. Mills EJ, Rachlis B, Wu P et al. Primary Prevention of Cardiovascular Mortality and Events With Statin Treatments; A Network Meta-Analysis Involving More Than 65,000 Patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1769–1781.
2. Ridker PM, Rifai N, Rose L et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557–1565.
3. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29–38.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with

elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.

5. Sasaki J, Iwashita M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 123–129.

6. Hlatky MA. Expanding the Orbit of Primary Prevention – Moving beyond JUPITER. *N Engl J Med* 2008; 359: 2280–2282.

**prof. MUDr. Jiří Vitovec, CSc., FESC<sup>1</sup>**  
**prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> I. interní kardiologická klinika,  
LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup> Interní kardiologická klinika,  
LF MU a FN Brno-Bohunice

[jjiri.vitovec@fnusa.cz](mailto:jjiri.vitovec@fnusa.cz)