

Розувастатин для предупреждения сосудистых событий у мужчин и женщин с повышенным С-реактивным белком.

Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein.

Доложены и опубликованы результаты JUPITER. AstraZeneca закончила очередное (после CORONA и GISSI-HF) испытание, способное дать ответ на важный научный и практический вопрос. В этот раз о возможности использования уровня С-реактивного белка, свидетельствующего о наличии слабо выраженного (low grade) воспаления, в качестве показателя для применения статина ([предпосылки см](#)) у людей с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП), не считающимся основанием для гиполипидемического вмешательства. И в отличие от CORONA и GISSI-HF это испытание принесет пользу компании.

JUPITER - крупное испытание, в котором у людей без явного сердечнососудистого или воспалительного заболевания, но с повышенным (2 мг/л и более) С-реактивным белком, с ХСЛНП менее 130 мг/дл или 3.36 ммоль/л (медиана 108 мг/дл или 2.79 ммоль/л) при применении 20 мг/сут розувастатина был достигнут уровень ХС ЛНП 55 мг/дл или 1.42 ммоль/л (медиана). Это сопровождалось достоверным положительным влиянием на первичную конечную точку (инфаркт миокарда, инсульт, процедура артериальной реваскуляризации, госпитализация из-за нестабильной стенокардии или смерть от сердечнососудистых причин), ее компоненты, и смертность от любой причины. Применение розувастатина и, соответственно, достигнутое с его помощью снижение ХСЛНП, не сопровождалось увеличением риска мышечных расстройств.

К сожалению, испытание, рассчитанное на 4 года, было [прекращено досрочно](#), когда медиана длительности наблюдения была равна 1.9 годам. Это оставило без ответа вопрос о безопасности длительных выраженного снижения ХСЛНП и применения розувастатина. Тем более, что в испытании зарегистрирован сигнал о возможных проблемах в виде увеличения новых случаев диабета.

Пока выводы из JUPITER следующие:

- даже у людей, отвечающих критериям включения в это испытание, поддержание существенно более низкого уровня ХСЛНП в течение примерно 2 лет связано с явным относительным уменьшением не только сердечнососудистых событий, но и общей смертности;
- применение розувастатина в дозе 20 мг/сут у людей, соответствующих критериям испытания, в течение примерно 2 лет безопасно.

Первого из этих выводов достаточно, чтобы признать появление результатов JUPITER одним из важнейших медицинских научных событий последнего

времени. Однако интерпретация этих результатов чрезвычайно трудна, их практическое значение для первичной профилактики пока неясно, активно обсуждается, и очевидно, еще долго будет осмысливаться.

Перевод резюме публикации [1]

«Предпосылки.

Повышенные уровни воспалительного биомаркера С-реактивного белка, определенного методом высокой чувствительности (С-реактивного белка высокой чувствительности) предсказывают сердечнососудистые события. Так как статины снижают уровни С-реактивного белка высокой чувствительности так же как и холестерин, мы предположили (выдвинули гипотезу) что люди с повышенными уровнями С-реактивного белка высокой чувствительности, но без гиперлипидемии, смогут получить пользу от лечения статином.

Методы.

Мы распределили случайным образом 17802 предположительно (apparently*) здоровых мужчин и женщин с уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности менее 130 мг/дл (3.4 ммоль/л) и уровнями С-реактивного белка высокой чувствительности 2.0 мг/л или выше [табл. 1, 2] к розувастатину (20 мг/сутки) или плацебо (рис.1), и наблюдали за ними, регистрируя возникновение комбинированной первичной конечной точки, включавшей инфаркт миокарда, инсульт, процедуру артериальной реваскуляризации, госпитализацию из-за нестабильной стенокардии или смерть от сердечнососудистых причин.

Результаты.

Испытание было остановлено, когда медиана длительности наблюдения была равна 1.9 годам (максимальная длительность наблюдения – 5 лет). Розувастатин снизил уровни холестерина ЛНП на 50% и уровни С-реактивного белка высокой чувствительности на 37% [табл.3]. Частоты первичной конечной точки были 0.77 и 1.36 на 100 человеко-лет наблюдения соответственно в группах розувастатина и плацебо (отношение рисков для розувастатина, 0.56; 95% доверительный интервал [ДИ], 0.46 до 0.69; $P < 0.00001$), с соответствующими частотами 0.17 и 0.37 для инфаркта миокарда (отношение рисков,

* Apparently – другой перевод «очевидно, несомненно, явно» - но он скорее всего не подходит, так как никакого обследования для выяснения причины повышения С-реактивного белка у включавшихся пациентов не производилось. Включались люди, у которых не было критериев исключения и обследование ограничивалось определением показателей, необходимых для выявления этих критериев. Согласно критериям исключения могли быть включены люди с АД 190/100 мм рт. ст., с требующим постоянной коррекции гипотиреозом. У 41% участников испытания обнаружены признаки метаболического синдрома, у половины индекс массы тела превышал 28, 16.6% по каким-то причинам регулярно принимали аспирин.

0.46; 95% ДИ, 0.30 до 0.70; $P=0.0002$), 0.18 и 0.34 для инсульта (отношение рисков 0.52; 95% ДИ, 0.34 до 0.79; $P=0.002$), 0.41 и 0.77 для реваскуляризации или нестабильной стенокардии (отношение рисков 0.53; 95% ДИ 0.40 до 0.70; $P<0.00001$), 0.45 и 0.85 для комбинированной конечной точки инфаркт миокарда, инсульт, или смерть от сердечнососудистых причин (отношение рисков 0.53; 95% ДИ 0.40 до 0.69; $P<0.00001$), и 1.00 и 1.25 для смерти от любой причины (отношение рисков 0.80; 95% ДИ 0.67 до 0.97; $P=0.02$) [рис. 2-3, табл. 4]. Такие же эффекты наблюдались во всех подгруппам, в которых выполнялась такая оценка [рис. 4]. В группе розувастатина не было достоверного увеличения миопатии или рака, но была более высокой частота диабета (по сообщениям врачей).

Заключение.

В этом испытании на предположительно (apparently[†]) здоровых людях без гиперлипидемии, но с повышенными уровнями С-реактивного белка высокой чувствительности розувастатин достоверно (значительно) уменьшил частоту основных сердечнососудистых событий».

Дополнительная информация из публикации.

Критерии включения.

Мужчины в возрасте 50 лет или старше, женщины в возрасте 60 лет или старше, если у них ранее не было сердечнососудистого заболевания (не было истории сердечнососудистого заболевания) и если при начальном скрининговом визите холестерин ЛНП у них был менее 130 мг/дл (3.4 ммоль/л) и С-реактивный белок, определенный методом высокой чувствительности был 2.0 мг/л или более. Другим условием был уровень триглицеридов менее 500 мг/дл (5.6 ммоль/л).

Критерии исключения.

Предшествующее или настоящее использование липидснижающей терапии, использование замещающей гормональной терапии постменопаузы, указания на дисфункцию печени (уровень аланинаминотрансферазы более, чем в 2 раза превышающий верхний предел нормального диапазона), уровень креатинкиназы более, чем в 3 раза превышающий верхний предел нормального диапазона, уровень креатинина выше 2.0 мг/дл (168.7 мкмоль/л), диабет, неконтролируемая гипертония (систолическое АД >190 мм рт. ст. или диастолическое АД >100 мм рт. ст.), рак в предшествующие 5 лет (кроме базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи), неконтролируемый гипотиреозидизм

[†] Apparently – другой перевод «очевидно, несомненно, явно» - но он скорее всего не подходит, так как никакого обследования для выяснения причины повышения С-реактивного белка у включавшихся пациентов не производилось. Включались люди, у которых не было критериев исключения и обследование ограничивалось определением показателей, необходимых для выявления этих критериев. Согласно критериям исключения могли быть включены люди с АД 190/100 мм рт. ст., с требующим постоянной коррекции гипотиреозидизмом. У 41% участников испытания обнаружены признаки метаболического синдрома, у половины индекс массы тела превышал 28, 16.6% по каким-то причинам регулярно принимали аспирин.

(уровень тиреоидно-стимулирующего [тиреотропного] гормона, превышающий в 1.5 раза верхний предел нормального диапазона). Так как основная научная гипотеза испытания касалась роли слабо выраженного воспаления (low-grade inflammation – низкого уровня) по данным, проявляющегося повышенным С-реактивным белком при определении его методом высокой чувствительности, исключались больные с воспалительными состояниями (заболеваниями), такими как тяжелый артрит, красная волчанка, воспалительное заболевание кишечника, а также пациенты, принимающие иммуноподавляющие агенты, такие как циклоспорин, такролимус, азатиоприн, или длительно получающие глюкокортикоиды внутрь.

Таблица 1.
Некоторые исходные характеристики [1].

Характеристика	Розувастатин (N = 8901)	Плацебо (N = 8901)
Возраст — годы		
Медиана	66.0	66.0
Межквартильный интервал	60.0–71.0	60.0–71.0
Женский пол — n (%)	3426 (38.5)	3375 (37.9)
Индекс массы тела		
Медиана	28.3	28.4
Межквартильный диапазон	25.3–32.0	25.3–32.0
Курение на время включения — n (%)	1400 (15.7)	1420 (16.0)
Преждевременная коронарная болезнь в семье — n (%)	997 (11.2)	1048 (11.8)
Метаболический синдром — n (%)¶	3652 (41.0)	3723 (41.8)
Использование аспирина — no (%)	1481 (16.6)	1477 (16.6)

Таблица 2.
Исходные уровни СРБ и липидов [1].

	Розувастатин (N = 8901)	Плацебо (N = 8901)
С-реактивный белок высокой чувствительности, мг/литр		□
Медиана	4.2	4.3
Межквартильный интервал	2.8–7.1	2.8–7.2
Холестерин ЛНП — мг/дл (ммол/л)		
Медиана	108 (2.79)	108 (2.79)
Межквартильный интервал	94–119	94–119
Холестерин ЛВП, мг/дл (ммол/л)		
Медиана	49 (1.27)	49 (1.27)
Межквартильный интервал	40–60	40–60
Триглицериды, мг/дл		
Медиана	118	118
Межквартильный интервал	85–169	86–169

Рис. 1



Ridker PM et al. for the JUPITER Study Group. NEJM 2008;359:2195 (Appendix)

Таблица 3.

Уровни липидов и С-реактивного белка высокой чувствительности во время периода наблюдения [1].

	12		24		36		48	
	Розувастатин	Плацебо	Розувастатин	Плацебо	Розувастатин	Плацебо	Розувастатин	Плацебо
С-реактивный белок высокой чувствительности (мг/литр)								
Медиана	2.2	3.5	2.2	3.5	2.0	3.5	1.8	3.3
Межквартильный интервал	1.2–4.4	2.0–6.2	1.2–4.3	2.0–6.1	1.1–3.9	1.8–6.0	1.1–3.7	1.7–6.1
Холестерин ЛНП (мг/дл)								
Медиана	55	110	54	108	53	106	55	109
Межквартильный интервал	44–72	94–125	42–69	93–123	42–69	90–121	44–70	94–124
Холестерин ЛВП (мг/дл)								
Медиана	52	50	52	50	50	49	50	50
Межквартильный интервал	43–64	41–61	44–65	42–61	41–62	40–59	41–61	42–60
Триглицериды (мг/дл)								
Медиана	99	119	99	116	106	123	99	118
Межквартильный интервал	74–137	87–167	73–134	83–165	77–148	90–173	74–140	87–164

Таблица 4.
Исходы [1]

Конечная точка	Розувастатин (n = 8901)		Плацебо (n = 8901)		Отношение рисков (95%ДИ)	p
	n	На 100 чело- веко/лет	n	На 100 чело- веко/лет		
Первичная конечная точка	142	0.77	251	1.36	0.56 (0.46–0.69)	<0.00001
Нефатальный инфаркт миокарда	22	0.12	62	0.33	0.35 (0.22–0.58)	<0.00001
Любой инфаркт миокарда	31	0.17	68	0.37	0.46 (0.30–0.70)	0.0002
Нефатальный инсульт	30	0.16	58	0.31	0.52 (0.33–0.80)	0.003
Любой инсульт	33	0.18	64	0.34	0.52 (0.34–0.79)	0.002
Артериальная реваскуляризация	71	0.38	131	0.71	0.54 (0.41–0.72)	<0.0001
Госпитализация из-за нестабильной стенокардии	16	0.09	27	0.14	0.59 (0.32–1.10)	0.09
Артериальная реваскуляризация или госпитализация из-за нестабильной стенокардии	76	0.41	143	0.77	0.53 (0.40–0.70)	<0.00001
Инфаркт миокарда, инсульт, или подтвержденная смерть от сердечнососудистой причины	83	0.45	157	0.85	0.53 (0.40–0.69)	<0.00001
Смерть от любой причины						
Смерть с известной датой	190	0.96	235	1.19	0.8 (0.67–0.98)	0.03
Любая смерть	198	1.00	247	1.25	0.80 (0.67-0.97)	0.02

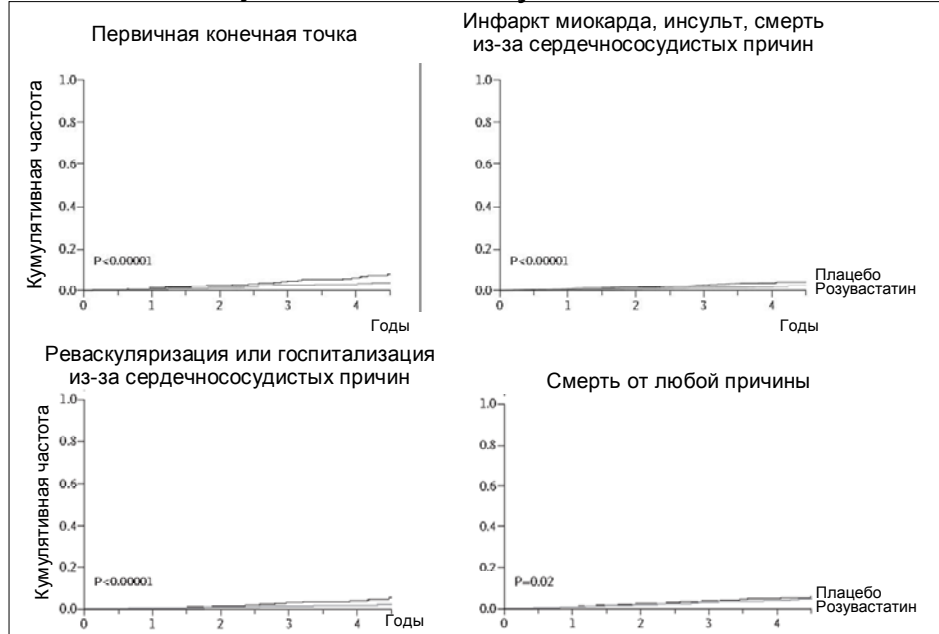
Таблица 5.

Мониторировавшиеся нежелательные явления, измерявшиеся лабораторные параметры и другие представляющие интерес события, о которых сообщалось во время периода наблюдения [1].

Событие	Розувастатин (n = 8901)	Плацебо (n = 8901)	p
Мониторировавшиеся нежелательные события			
Любое серьезное нежелательное событие — n (%)	1352 (15.2)	1377 (15.5)	0.60
Мышечная слабость, скованность (stiffness) или боль в мышцах— n (%)	1421 (16.0)	1375 (15.4)	0.34
Миопатия — n (%)	10 (0.1)	9 (0.1)	0.82
Рабдомиолиз — n (%)†	1 (<0.1)	0	—
Впервые диагностированный рак — n (%)	298 (3.4)	314 (3.5)	0.51
Смерть от рака — по. (%)	35 (0.4)	58 (0.7)	0.02
Желудочно-кишечные расстройства — n (%)	1753 (19.7)	1711 (19.2)	0.43
Нарушения почек— по. (%)	535 (6.0)	480 (5.4)	0.08
Кровотечения — по. (%)	258 (2.9)	275 (3.1)	0.45
Нарушения печени— по. (%)	216 (2.4)	186 (2.1)	0.13
Лабораторные параметры			
Креатинин, >100% увеличение от исходного — n (%)	16 (0.2)	10 (0.1)	0.24
Скорость клубочковой фильтрации через 12 мес — мл/мин/1.73 м ²			0.02
Медиана	66.8	66.6	
Межквартильный диапазон	59.1–76.5	58.8–76.2	
Аланиновая аминотрансфераза >3 × ВГН на последовательных визитах — n (%)	23 (0.3)	17 (0.2)	0.34
Гликированный гемоглобин через 24 мес — %			0.001
Медиана	5.9	5.8	
Межквартильный диапазон	5.7–6.1	5.6–6.1	
Глюкоза натощак через 24 мес — мг/дл (ммоль/л)			0.12
Медиана	98 (5.44)	98 (5.44)	
Межквартильный диапазон	91–107	90–106	
> чем следы глюкозы в моче через 12 мес — n. (%)	36 (0.5)	32 (0.4)	0.64
Другие события			
Впервые диагностированный диабет (по сообщениям врачей) — n (%)	270 (3.0)	216 (2.4)	0.01
Геморрагический инсульт — n (%)	6 (0.1)	9 (0.1)	0.44

Рис. 2 [1]

JUPITER. Результат. Частоты учитывавшихся событий



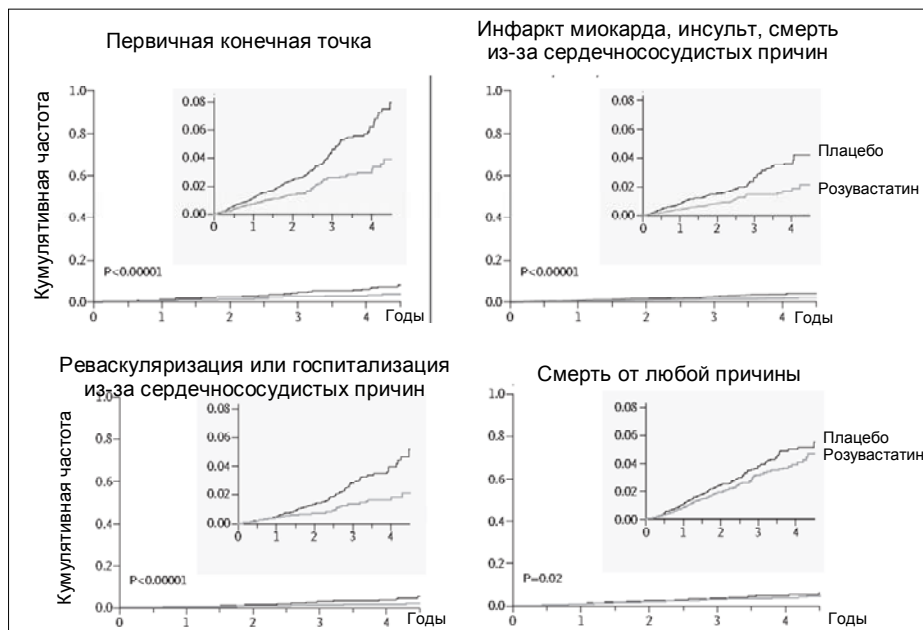
Ridker PM et al. for the JUPITER Study Group. NEJM 2008; 359: 2195

Рис. 2А [1].

На врезках изменен масштаб на вертикальной шкале и сжата горизонтальная шкала для более наглядного представления результатов.

Сравнение кривых при представлении в измененном масштабе подчеркивает величину относительного различия и демонстрирует малое различие по абсолютной величине.

JUPITER. Результат. Частоты учитывавшихся событий

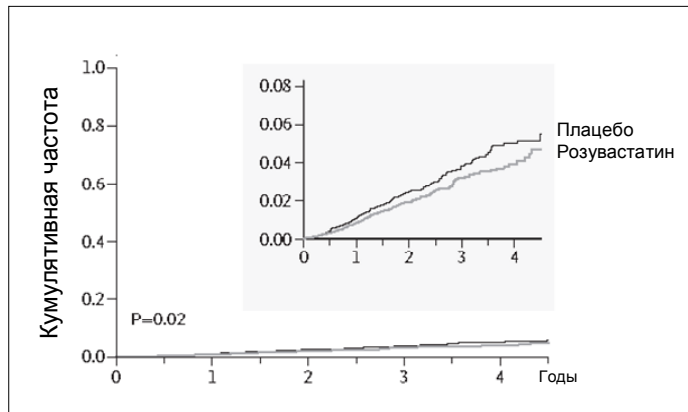


Ridker PM et al. for the JUPITER Study Group. NEJM 2008;359:2195

Рис. 3 [1].

На врезке те же изменения и с той же целью, что и на рис. 1А.

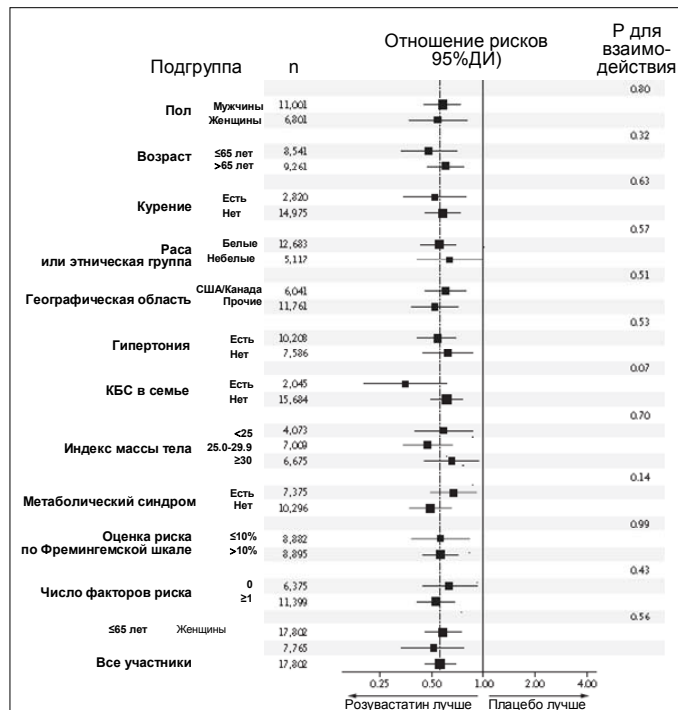
JUPITER. Смерти от любой причины



Ridker PM et al. for the JUPITER Study Group. NEJM 2008;359:2195

Рис. 4 [1].

JUPITER. Влияние розувастатина на первичную конечную точку в зависимости от исходных характеристик



Ridker PM et al. for the JUPITER Study Group. NEJM 2008; 359: 2195

Из комментария М.А.Hlatky, сопровождающего публикацию результатов JUPITER [2].

Автор комментария подчеркнул малую абсолютную величину изменений, достигнутых при применении розувастатина: участники с так называемыми «твердыми» событиями (инфаркт миокарда, инсульт, сердечнососудистая смерть) составили 1.8% (157 из 8901) в контроле и 0.9% (83 из 8901) в группе розувастатина. М.А.Hlatky подсчитал, что для предупреждения одного события в течение 1.9 года лечили 120 участников испытания.

Автор комментария отметил также, что озабоченность вызывают достоверно более высокие уровень гликированного гемоглобина и частота возникновения диабета в группе розувастатина [табл. 5]. Испытание JUPITER не предоставило данных о длительной безопасности достигнутого в нем уровня ХСЛНП, который был существенно ниже уровней ХСЛНП в других, более продолжительных, испытаниях статинов.

Согласно М.А.Hlatky, испытание JUPITER предоставило только ограниченную и непрямую информацию о роли определения С-реактивного белка (СРБ) методом высокой чувствительности для принятия клинических решений (clinical management), так как в нем не сравнивались люди с известным и неизвестным уровнем СРБ и не проводилось сравнения терапии, основанной на СРБ, с терапией, руководствующейся другими факторами риска. Осталось также неизвестным, не оказывает ли статин такое же положительное действие у людей с СРБ ниже 2 мг/л.

Автор комментария считает, что для оценки возможности использования определения СРБ в практике, важно понимать, как отбирались участники JUPITER. Из 89890 человек, обратившихся к врачу, при прескрининге были исключены те, кто ранее принимал статины, у кого был диабет, повышенный креатинин сыворотки, или плохо контролировалась гипертония. При последующем скрининговом визите были исключены примерно 80% оставшихся пациентов, в большинстве случаев из-за уровней ХСЛНП или СРБ. Для суждения о том, кто может получить пользу от определения СРБ методом высокой чувствительности, необходим детальный анализ, каким образом изменилась оценка риска прошедших скрининг пациентов после измерения СРБ по отношению к общепринятым критериям риска.

Согласно М.А.Hlatky, пока по-прежнему разумна рекомендация современных руководств в отношении измерения СРБ: измерение может быть выполнено у людей без симптомов с промежуточным риском, рассчитанным на основе стандартных клинических маркеров риска, если в зависимости от уровня СРБ изменится решение о начале лечения лекарствами [3]. JUPITER было исследованием терапии статином, а не роли измерения СРБ методом высокой чувствительности. Для прямой оценки клинического

значения тестирования на СРБ необходимо специальное рандомизированное испытание.

Комментарий Американской Ассоциации Сердца к испытанию JUPITER.

Непосредственно после доклада и появления публикации результатов JUPITER Американская Ассоциация Сердца (ААС) выпустила специальный комментарий [4]. Далее приводится перевод большей его части.

«... ААС давно рекомендует здоровый образ жизни и, при потребности, лекарства для снижения холестерина для уменьшения риска событий, обусловленных КБС. Эти рекомендации основываются на объединенном (совместном) документе Образовательной Программы по Холестерину Национального Института Сердца, Легких и Крови, в котором ААС приняла участие.

В JUPITER исследователи выделили еще одну группу пациентов с повышенными уровнями СРБ высокой чувствительности (маркера воспаления), но с риском ниже рекомендуемого в настоящее время для снижающего холестерина лечения (с ЛНП < 130 мг/дл) и продемонстрировали пользу от дальнейшего снижения ЛНП статином. Группа была смешанной в отношении других факторов риска, таких как гипертония, метаболический синдром, курение, нарушенная толерантность к глюкозе и наличие случаев преждевременного заболевания сердца в семье (положительной семейной истории в отношении преждевременного заболевания сердца).

Исследование продемонстрировало существенное (достоверное) уменьшение сердечных приступов и инсультов при лечении этой группы, отобранной из первоначально скринированных более чем 89000 человек (рис.1). Однако оно не было спланировано для ответа на вопрос, было ли влияние на риск обусловлено уменьшением воспаления (по СРБ высокой чувствительности) или уменьшением ЛНП. Статины снижают как холестерин ЛНП, так и СРБ. Поэтому представленные сегодня результаты не могут определить что – снижение холестерина, уменьшение воспаления, или и то и другое - ответственно за эффекты, показанные в этой статье

В только что опубликованном исследовании Wilson и соавт, сделано заключение, что циркулирующие уровни СРБ помогают оценить риск первых сердечнососудистых событий и могут быть с наибольшей эффективностью использованы у людей с промежуточным риском сосудистых событий, предоставляя умеренное улучшение реклассификации риска [5]. Эти результаты согласуются с научным заявлением ААС об использовании маркеров воспаления, таких как вЧСРБ. В исследовании Wilson СРБ также

предоставлял некоторую возможность переклассифицировать людей с более низким риском.

В заявлении 2003 г. ААС и Центры по Контролированию и Предупреждению Заболеваний заключили, что измерение СРБ не полезно для широкого скринирования всего взрослого населения Америки. Было предложено, что оно может быть с пользой применено по усмотрению врача у людей с промежуточным риском для определения специфических превентивных мер. У людей с высоким риском лечение и так уже должно быть агрессивным. Новые исследования поднимают вопрос о том, насколько измерение СРБ сможет помочь определить лечение у людей с низким риском, и эти исследования будут включены в проводимое обновление руководств по профилактике».

Литература.

1. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H., Genest J., Gotto A.M., Jr., Kastelein J.J.P., Koenig W., Libby P., Lorenzatti A.J., MacFadyen J. G., Nordestgaard B.G., Shepherd J., Willerson J.T., Glynn R. J., for the JUPITER Study Group . Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195-2207.
2. Hlatky M.A. Expanding the Orbit of Primary Prevention — Moving beyond JUPITER. N Engl J Med 2008; 359: 2280-2282.
3. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. 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.
4. American Heart Association Comment on JUPITER trial. (DALLAS) Nov. 9, 2008. <http://americanheart.mediaroom.com/index.php?s=43&item=582>
5. Wilson P.W.F., Pencina M., Jacques P., Selhub J., D'Agostino R., O'Donnell C. J. C-Reactive Protein and Reclassification of Cardiovascular Risk in the Framingham Heart Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2008; 1: 92-97

Подготовлено Н.А.[Грацианским](#)

15.11.2008. Дополнено 16.11.2008