

Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 3(3):178–186

Hellenic Journal of Atherosclerosis 3(3):178–186

Κλινική σημασία της μελέτης JUPITER και των υπο-αναλύσεών της

Secondary analyses of JUPITER study

M. Κωσταπάνος,¹ M. Ελισάφ²M. Kostapanos,¹ M. Elisaf²¹Ιατρός, Τομέας Παθολογίας Ιατρικής
Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων¹MD, Department of Internal Medicine, School of Medicine,
University of Ioannina, Ioannina, Greece²Καθηγητής Παθολογίας, Τομέας Παθολογίας Ιατρικής
Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα²MD, Professor of Medicine, Department of Internal Medicine,
School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η μελέτη JUPITER (Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin) ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα όσον αφορά στον ρόλο των στατινών στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Για πρώτη φορά η χορήγηση μίας στατίνης (ροσουβαστατίνη) μείωσε τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και τη συνολική θνητότητα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C<130 mg/dL) και υποκλινική φλεγμονή, όπως φαίνονταν από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP≥2 mg/L). Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις όσον αφορά στη χορήγηση στατινών σε άτομα με αυτά τα χαρακτηριστικά. Το συγκεκριμένο άρθρο αποτελεί μία ανασκόπηση των σημαντικότερων υπο-αναλύσεων της μελέτης JUPITER και ιδιαίτερα εκείνων που υποδηλώνουν τον ακριβή ρόλο των στατινών στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Επιπρόσθετα, αναλύονται τα χαρακτηριστικά των ατόμων που ωφελούνται περισσότερο από τη χορήγηση στατινών στην πρωτογενή πρόληψη. Παράλληλα, συζητείται ο ρόλος των στατινών στην πρωτογενή πρόληψη ορισμένων συμβαμάτων, για τα οποία δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα. Η χορήγηση στατινών ενδέχεται να είναι αποτελεσματική όσον αφορά στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και υποκλινική φλεγμονή, που εμφανίζουν «μέτριο» ή «υψηλό» 10ετή κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Από αυτά τα άτομα, το μεγαλύτε-

ABSTRACT: The JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) study was a real breakthrough in primary cardiovascular disease prevention with statins, since it was conducted in apparently healthy individuals with normal levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C<130 mg/dL) and increased inflammatory state, reflected by a high concentration of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP≥2 mg/L). These individuals would not have qualified for statin treatment according to current treatment guidelines. In JUPITER, rosuvastatin was associated with significant reductions in cardiovascular outcomes as well as in overall mortality compared with placebo. In this paper the most important secondary analyses of the JUPITER trial are discussed, by focusing on their novel findings regarding the role of statins in primary prevention. Also, the characteristics of otherwise healthy normocholesterolemic subjects who are anticipated to benefit more from statin treatment in the clinical setting are discussed. Subjects at "intermediate" or "high" 10-year risk according to the Framingham score, those who exhibit low post-treatment levels of both LDL-C (<70 mg/dL) and hs-CRP (<1 mg/L), who are 70 years of age or older, as well as those with moderate chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m²) are anticipated to benefit more from statin treatment. Unlikely other statin primary prevention trials, JUPITER added to our knowledge that statins may be

Μωσής Ελισάφ

Τομέας Παθολογίας Ιατρική Σχολή,

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 451 10 Ιωάννινα

Τηλ.: 2651-007 509, 2651-007 516, Fax: 2651-007 016

e-mail: egepi@cc.uoi.gr

Moses Elisaf

Medical School, University of Ioannina GR-451 10 Ioannina,
Greece

Tel: (+30) 2651-007 509, Fax: (+30) 2651-007 016

e-mail: egepi@cc.uoi.gr

ρο κλινικό όφελος από τη χορήγηση στατινών παρατηρείται σε άτομα που επιτυγχάνουν επίπεδα LDL-C <70 mg/dL και hs-CRP <1 mg/L μετά τη θεραπεία, έχουν ηλικία ≥ 70 ετών ή εμφανίζουν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας [ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) <60 mL/min/1,73m²]. Επιπρόσθετα, η χορήγηση στατινών είναι αποτελεσματική όσον αφορά στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Μία αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη, ιδιαίτερα με τη χορήγηση των αποτελεσματικότερων φαρμάκων, δεν ξεπερνά το σημαντικό κλινικό όφελος από τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

Λέξεις ευρετηρίου: Στατίνες, ροσουβαστατίνη, JUPITER, καρδιαγγειακή νόσος, πρωτογενής πρόληψη.

effective drugs in the primary prevention of cardiovascular disease in normocholesterolemic individuals at moderate-to-high risk. Also, statin treatment may reduce the risk of venous thromboembolism and preserve renal function. An increase in physician-reported diabetes represents a major safety concern associated with the use of the most potent statins.

Key words: Statins, rosuvastatin, JUPITER, cardiovascular events, primary prevention.

1. Εισαγωγή

Οι στατίνες αποτελούν τα φάρμακα πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι στατίνες μειώνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.¹⁻³

Στη μελέτη JUPITER (Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin) συμμετείχαν 17.802 άτομα με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C <130 mg/dL) και ενδείξεις υποκλινικής φλεγμονής, όπως φαίνονταν από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP) ≥ 2 mg/L.⁴ Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, δεν υπάρχει ένδειξη για την χορήγηση στατινών σε άτομα με αυτά τα χαρακτηριστικά.⁵ Αυτά τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 20 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο.⁴ Μετά από έναν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 1,9 ετών, η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της LDL-C (κατά 50%) και της hs-CRP (κατά 37%).⁴ Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης αποτελείτο από τον συνδυασμό των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (EM), των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ), των επεμβάσεων επαναγγείωσης, των νοσηλειών για ασταθή στηθάγχη ή των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μεί-

ωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου κατά 44%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.⁴ Παράλληλα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση των επιμέρους καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Συγκεκριμένα, στην ομάδα της ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκε μία μείωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση EM κατά 54%, ΑΕΕ κατά 48% και επεμβάσεων επαναγγείωσης εξαιτίας ασταθούς στηθάγχης κατά 47%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.⁴ Επιπρόσθετα, ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση του δευτερογενούς καταληκτικού σημείου, που αποτελείτο από τον συνδυασμό των EM, των ΑΕΕ ή των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, ήταν κατά 47% μικρότερος στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.⁴

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι η ανασκόπηση των σημαντικότερων υπο-αναλύσεων της μελέτης JUPITER και η συζήτηση της κλινικής σημασίας των ευρημάτων τους.

2. Η μελέτη JUPITER σε ποικίλους πληθυσμούς

Ο πληθυσμός της μελέτης JUPITER ήταν διαφορετικός από τον πληθυσμό των άλλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με τη χορήγηση στατινών. Πράγματι, στη μελέτη JUPITER συμμετείχαν άτομα μέσης ηλικίας (άνδρες ≥ 50 ετών και γυναίκες ≥ 60 ετών), με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C (<130 mg/dL) και ενδείξεις υποκλινικής

φλεγμονής (hs-CRP ≥ 2 mg/L)⁴ που δεν είχαν πάρει προηγουμένως θεραπεία με στατίνη. Άτομα με σοβαρές παθήσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη νοσηρότητα και θνητότητα, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρρυθμιστή υπέρταση και οι νεοπλασίες, αποκλείστηκαν από τη μελέτη.⁴ Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι μετά από 12 μήνες θεραπείας, η LDL-C στην ομάδα της ροσουβαστατίνης μειώθηκε στα χαμηλότερα επίπεδα (55 mg/dL) που έχουν ποτέ παρατηρηθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες πρωτογενούς πρόληψης με τη χορήγηση στατινών.⁴ Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης JUPITER πραγματοποιήθηκαν αρκετές αναλύσεις σε υποπληθυσμούς της μελέτης, τα αποτελέσματα των οποίων συνοψίζονται στον πίνακα 1.

2.1. Η μελέτη JUPITER στις διαφορετικές κατηγορίες κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου

Ορισμένες υπο-αναλύσεις της μελέτης JUPITER πραγματοποιήθηκαν σε άτομα με διαφορετικό αρχικό 10ετή κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, όπως εκτιμήθηκε με βάση τα score κατά Framingham, Reynolds ή SCORE (European Systematic Coronary Risk). Η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε σημαντικά τον σχετικό κίνδυνο για την εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μόνο στα άτομα με 10ετή κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου $\geq 5\%$ και όχι στα άτομα με 10ετή κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου $< 5\%$.⁶ Η μείωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, που παρατηρήθηκε σε κάθε κατηγορία με βάση το Framingham score (5–10%, 11–20% ή $>20\%$), δεν διέφερε σημαντικά από την αντίστοιχη μείωση που παρατηρήθηκε στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης.⁶

Από τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης JUPITER (17.802 άτομα), 6.091 και 7.340 άτομα είχαν Framingham score 5–10% και 11–20% αντίστοιχα.⁶ Αυτά τα άτομα θεωρούνται ως «μετρίου» κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για την εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου σε αυτά τα άτομα.⁶ Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αυτή η μείωση συσχετιζόταν θετικά με τον 10ετή κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Συγκεκριμένα, ο αριθμός των ασθενών που έπρεπε να πάρουν ροσουβαστατίνη για μία 5ετία προκειμένου να αποφευχθεί η εμφάνιση ενός συμβάματος (number needed to treat, NNT) ήταν 40 [95% όρια αξιοπιστίας (CI), 22–206] για τα άτομα με Framingham score 5–10%

και 18 (95% CI, 12–32) για τα άτομα με Framingham score 11–20%.⁶

Μία άλλη υπο-ανάλυση της μελέτης JUPITER περιλάμβανε άτομα «υψηλού» κινδύνου με βάση τα score κατά Framingham ($>20\%$) ή SCORE ($\geq 5\%$).⁷ Η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μείωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση του καταληκτικού σημείου, που αποτελούνταν από τον συνδυασμό των EM, των AEE ή των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: σχετικός κίνδυνος (HR) 0,50, 95% CI, 0,27–0,93, για την εκτίμηση του κινδύνου με βάση το Framingham score και HR 0,57, 95% CI, 0,43–0,78, για την εκτίμηση του κινδύνου με βάση το SCORE.⁷ Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά όσον αφορά στο ίδιο καταληκτικό σημείο μεταξύ των ατόμων με Framingham score $>20\%$ ή $\leq 20\%$, καθώς και μεταξύ των ατόμων με SCORE $\geq 5\%$ ή $< 5\%$.⁷

2.2. Η μελέτη JUPITER ανάλογα με τις μεταβολές των επιπέδων των λιπιδαιμικών παραμέτρων και της hs-CRP

Μία υπο-ανάλυση της μελέτης JUPITER εκτίμησε τα αποτελέσματά της σε πληθυσμούς που πέτυχαν ή όχι συγκεκριμένους στόχους όσον αφορά στα επίπεδα της LDL-C και της hs-CRP.⁸ Δεν παρατηρήθηκε σημαντικό κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης σε άτομα με επίπεδα LDL-C >70 mg/dL μετά τη θεραπεία. Αντίθετα, σε άτομα με επίπεδα LDL-C <70 mg/dL μετά τη θεραπεία, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μείωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση αγγειακών συμβαμάτων κατά 55% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.⁸ Επιπρόσθετα, σε άτομα με επίπεδα hs-CRP <2 mg/L μετά τη θεραπεία, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μείωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση αγγειακών συμβαμάτων κατά 62% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.⁸ Αυτό το κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκε σε μικρότερο βαθμό (μείωση κατά 31%) σε άτομα με επίπεδα hs-CRP >2 mg/L μετά τη θεραπεία.⁸ Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι το μέγιστο κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης παρατηρήθηκε στους ασθενείς που πέτυχαν τις μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων τόσο της LDL-C (<70 mg/dL) όσο και της hs-CRP (<1 mg/L). Σε αυτούς τους ασθενείς, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με μία μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης αγγειακών συμβαμάτων κατά 79% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όταν στην ανάλυση αξιολογήθηκαν τα επίπεδα άλλων λιπιδαιμικών παραμέτρων αντί της LDL-C. Για παράδειγμα, η μείωση του

Πίνακας 1. Σύνοψη των υπο-αναλύσεων της μελέτης JUPITER σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

Υποπληθυσμός	Καταληκτικό σημείο	Κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης*
10ετής κίνδυνος κατά Framingham για την εμφάνιση ΣΝ 5–10% ⁵	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης**	Σχετικός κίνδυνος: HR 0,55, 95% CI, 0,36–0,84, p=0,005) Απόλυτος κίνδυνος: NNT=40, 95% CI, 22–206
10ετής κίνδυνος κατά Framingham για την εμφάνιση ΣΝ 11–20% ⁶	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης**	Σχετικός κίνδυνος: HR 0,51, 95% CI, 0,39–0,68, p<0,0001) Απόλυτος κίνδυνος: NNT=18, 95% CI, 12–32
10ετής κίνδυνος κατά Framingham για την εμφάνιση ΣΝ >20% ⁷	Συνδυασμός EM, AEE και θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια	Σχετικός κίνδυνος: HR 0,50, 95% CI, 0,27–0,93, p=0,028)
10ετής κίνδυνος κατά SCORE για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων ≥5% ⁷	Συνδυασμός EM, AEE και θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια	Σχετικός κίνδυνος: HR 0,57, 95% CI, 0,43–0,78, p=0,0003)
Επίπεδα LDL-C >70 mg/dL μετά τη θεραπεία ⁸	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης**	Χωρίς σημαντικό κλινικό όφελος
Επίπεδα LDL-C <70 mg/dL μετά τη θεραπεία ⁸	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης**	Σχετικός κίνδυνος: HR 0,45, 95% CI, 0,43–0,60, p<0,0001)
Επίπεδα hs-CRP <2 mg/L μετά τη θεραπεία ⁸	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης**	Σχετικός κίνδυνος: HR 0,38, 95% CI, 0,26–0,56, p<0,0001)
Επίπεδα LDL-C <70 mg/dL και hs-CRP <2 mg/L μετά τη θεραπεία ⁸	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης**	Σχετικός κίνδυνος: HR 0,35, 95% CI, 0,23–0,54, p<0,0001)
Επίπεδα LDL-C <70 mg/dL και hs-CRP <1 mg/L μετά τη θεραπεία ⁸	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης**	Σχετικός κίνδυνος: HR 0,21, 95% CI, 0,09–0,52, p<0,0001)
Άτομα ηλικίας ≥70 ετών ¹²	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης** Συνολική θνητότητα	Σχετικός κίνδυνος: HR 0,61, 95% CI, 0,46–0,82, p<0,001) Χωρίς σημαντικό κλινικό όφελος
Γυναίκες με επίπεδα LDL <130 mg/dL και hs-CRP ≥2 mg/L ¹⁴	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης** Επεμβάσεις επαναγγείωσης/ασταθής στηθάγχη Συνολική θνητότητα	Σχετικός κίνδυνος: HR 0,54, 95% CI, 0,37–0,80, p=0,002) Σχετικός κίνδυνος: HR 0,24, 95% CI, 0,11–0,51, p<0,001, p=0,01 σε σύγκριση με τους άνδρες) Σχετικός κίνδυνος: HR 0,77, 95% CI, 0,55–1,06)
Ασθενείς με ΧΝΝ (eGFR <60 mL/min/1,73 m ²) ¹⁷	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης**	Σχετικός κίνδυνος: HR 0,55, 95% CI, 0,38–0,82, p=0,002) Απόλυτος κίνδυνος: NNT=14 vs 35 σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

Συντομογραφίες: JUPITER=Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin, ΣΝ=στεφανιαία νόσος, HR=σχετικός κίνδυνος, CI=όρια αξιοπιστίας, NNT=αριθμός ατόμων που πρέπει να πάρουν ροσουβαστατίνη για μία 5ετία προκειμένου να αποφευχθεί η εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, LDL-C, χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, hs-CRP, υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ΧΝΝ=χρόνια νεφρική νόσος, eGFR=ρυθμός σπειραματικής διήθησης

*Το κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης αντιπροσωπεύει τη μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου της μελέτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

**Το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο των μη θανατηφόρων EM ή AEE, των εισαγωγών στο νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη, των επεμβάσεων επαναγγείωσης ή του θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια

καρδιαγγειακού κινδύνου από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης ήταν διαφορετική σε άτομα με επίπεδα χοληστερόλης που δεν περιέχεται στις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (non-HDL-C) > ή <100 mg/dL, απολιποπρωτεΐνης (apo B) > ή <80 mg/dL ή του αθηρωματικού δείκτη apoB/apoA1 > ή <0,5, μετά τη θεραπεία.⁸ Σε όλες τις αναλύσεις, η επίτευξη των χαμηλότερων επιπέδων αυτών των λιπιδαιμικών παραμέτρων, καθώς και της hs-CRP, συσχετιζόταν με το μέγιστο κλινικό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης.⁸

Επιπρόσθετα, η μείωση του σχετικού κινδύνου για την εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου της μελέτης από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης αξιολογήθηκε στα τεταρτημόρια με βάση τα αρχικά επίπεδα της χοληστερόλης των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C), καθώς και της apoA1.⁹ Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, στην οποία τα επίπεδα της LDL-C μετά τη θεραπεία παρέμειναν υψηλά, παρατηρήθηκε μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου και των επιπέδων της HDL-C ή της apoA1. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της HDL-C ή της apoA1 και του κινδύνου εμφάνισης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου στην ομάδα της ροσουβαστατίνης, στην οποία τα επίπεδα της LDL-C μετά τη θεραπεία ήταν χαμηλά (55 mg/dL).⁹ Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα επίπεδα της HDL-C ενδέχεται να μην αποτελούν σημαντικό προγνωστικό δείκτη του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου όταν τα επίπεδα της LDL-C είναι πολύ χαμηλά.

2.3. Η μελέτη JUPITER στους ηλικιωμένους

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου είναι ασθενέστερη σε ηλικιωμένα άτομα, πιθανόν εξαιτίας των ποικίλων νοσολογικών οντοτήτων που συνυπάρχουν σε αυτά τα άτομα.¹⁰ Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των στατινών όσον αφορά στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ηλικιωμένα άτομα.¹¹ Στη μελέτη JUPITER συμμετείχαν άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (μέση ηλικία 66 έτη) σε σύγκριση με τις υπόλοιπες μελέτες των στατινών.⁴ Μία υπο-ανάλυση της μελέτης JUPITER εκτίμησε την αποτελεσματικότητα της ροσουβαστατίνης όσον αφορά στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άτομα ηλικίας ≥ 70 ετών.¹² Μολονότι αυτά τα άτομα ήταν λιγότερα σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα (5695 άτομα από το συνολικό πληθυσμό των 17.802 ατόμων της μελέτης), τα μισά περίπου συμβάματα που αποτελούσαν το πρωτογενές

καταληκτικό σημείο παρουσιάστηκαν σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.¹² Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα ηλικιωμένα και στα νεότερα άτομα όσον αφορά στην επίδραση της θεραπείας στα επίπεδα της LDL-C και της hs-CRP.¹² Η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του απόλυτου κινδύνου για την εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε άτομα ηλικίας ≥70 ετών σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα (NNT=24 για τα ηλικιωμένα άτομα vs 36 για τα νεότερα άτομα).¹²

Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των ηλικιωμένων και των νεότερων ατόμων όσον αφορά στην ασφάλεια της ροσουβαστατίνης.¹²

2.4. Η μελέτη JUPITER στις γυναίκες

Σε αντίθεση με τις μελέτες δευτερογενούς πρόληψης, οι μελέτες πρωτογενούς πρόληψης με τη χορήγηση των στατινών δεν έδειξαν σημαντικό όφελος όσον αφορά στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου στις γυναίκες.¹³ Στη μελέτη JUPITER συμμετείχαν περισσότεροι άνδρες από γυναίκες (11.001 έναντι 6801 αντίστοιχα).⁴ Οι γυναίκες αυτής της μελέτης είχαν μεγαλύτερη ηλικία σε σύγκριση με τους άνδρες εξαιτίας του μεγαλύτερου ορίου ηλικίας για την εισαγωγή στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.¹⁴ Παράλληλα, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας, της υπέρτασης και του μεταβολικού συνδρόμου ήταν μεγαλύτερος στις γυναίκες της μελέτης σε σύγκριση με τους άνδρες.¹⁴ Τα αρχικά επίπεδα της hs-CRP ήταν σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (4,6 mg/L έναντι 4,1 mg/L αντίστοιχα), ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα όσον αφορά στα αρχικά επίπεδα της LDL-C.¹⁴ Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ανδρών και των γυναικών όσον αφορά στην επίδραση της θεραπείας στα επίπεδα της hs-CRP και των παραμέτρων του λιπιδαιμικού προφίλ.¹⁴ Η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε σημαντικά τον σχετικό κίνδυνο για την εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στον ίδιο βαθμό και στα δύο φύλα.¹⁴ Παράλληλα, η μείωση της συνολικής θνητότητας από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης ήταν παρόμοια και στα δύο φύλα (κατά 23% στους άνδρες και 18% στις γυναίκες).¹⁴ Ωστόσο, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 φύλων όσον αφορά στον κίνδυνο για την εμφάνιση των επιμέρους καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Για παράδειγμα, οι γυναίκες εμφάνιζαν μεγαλύτερη μείωση του σχετικού κινδύνου για επεμβάσεις επαναγγείωσης εξαιτίας ασταθούς στηθάγχης σε σύγκριση με τους άνδρες (HR 0,24, 95% CI, 0,11–0,51 για τις γυναίκες και HR

0,63, 95% CI, 0,46–0,85, για τους άνδρες, $p=0,01$ για τη σύγκριση μεταξύ των δύο φύλων).¹⁴ Ωστόσο, σε αντίθεση με τους άνδρες, η χορήγηση ροσουβαστατίνης στις γυναίκες δεν μείωσε σημαντικά, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, τον σχετικό κίνδυνο για την εμφάνιση EM, AEE ή θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια.¹⁴

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω ευρήματα, η μελέτη JUPITER αποτελεί την πρώτη μελέτη πρωτογενούς πρόληψης που έδειξε ένα σημαντικό καρδιαγγειακό όφελος από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης σε γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και αυξημένα επίπεδα hs-CRP.

2.5. Η μελέτη JUPITER σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN)

Οι ασθενείς με XNN εμφανίζουν αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία.¹⁵ Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι το όφελος από τη χορήγηση στατινών δεν ήταν σημαντικό σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.¹⁵ Στην πρωτογενή πρόληψη, η μελέτη WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) έδειξε ότι η χορήγηση πραβαστατίνης δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με μέτριου βαθμού XNN [ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) <60 mL/min/1,73 m²].¹⁶

Στη μελέτη JUPITER συμμετείχαν 3267 άτομα με eGFR <60 mL/min/1,73 m², η πλειοψηφία των οποίων (3.253 άτομα) εμφάνιζε σταδίου 3 XNN (eGFR=30–59 mL/min/1,73 m²).¹⁷ Τα άτομα με XNN εμφάνιζαν μεγαλύτερη ηλικία, συχνότερα θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και χειρότερο λιπιδαιμικό προφίλ και υψηλότερα επίπεδα hs-CRP, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.¹⁷ Στα άτομα με XNN παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερος κίνδυνος για την εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου της μελέτης (HR 1,54, 95% CI, 1,23–1,92, $p=0,0002$), επεμβάσεων επαναγγείωσης (HR 1,53, 95% CI, 1,13–2,08, $p=0,008$), καθώς και του καταληκτικού σημείου που αποτελούνταν από τον συνδυασμό των EM, των AEE και των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια (HR 1,44, 95% CI, 1,08–1,92, $p=0,02$), σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.¹⁷

Η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου της μελέτης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στα άτομα με μέτριου βαθμού έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας (HR 0,55, 95% CI, 0,38–0,82, $p=0,002$).¹⁷ Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα

άτομα με XNN και στα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία όσον αφορά στην επίδραση της ροσουβαστατίνης στον κίνδυνο εμφάνισης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, καθώς και των επιμέρους καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Εξάιρεση αποτελούσε η συνολική θνητότητα, η οποία μειώθηκε σε μεγαλύτερο βαθμό στην ομάδα των ατόμων με XNN σε σύγκριση με την ομάδα των ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κατά 44% έναντι 12%, $p=0,048$).¹⁷ Επιπρόσθετα, στα άτομα με XNN παρατηρήθηκε μία σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του απόλυτου κινδύνου για την εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου της μελέτης σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (NNT 14 και 35, αντίστοιχα).¹⁷

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά στη μείωση των επιπέδων της LDL-C και της hs-CRP από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης.¹⁷ Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης.¹⁷

3. Η μελέτη JUPITER σε ποικίλα συμβάματα

3.1. AEE

Δεν παρατηρήθηκε σημαντικό κλινικό όφελος από τη χορήγηση στατινών όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης AEE στις μελέτες πρωτογενούς πρόληψης.¹⁸ Μία υπο-ανάλυση της μελέτης JUPITER εκτίμησε την επίδραση της ροσουβαστατίνης σε αυτό το καταληκτικό σημείο. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης AEE κατά 48% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.¹⁹ Παράλληλα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση κατά 51%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, του σχετικού κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικών AEE, τα οποία αποτελούσαν και την πλειοψηφία των AEE στη μελέτη.¹⁹ Εντούτοις, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης παροδικών ισχαιμικών ή αιμορραγικών AEE.¹⁹

Όπως συνέβαινε και με τα υπόλοιπα καρδιαγγειακά συμβάματα, η μέγιστη μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης AEE παρατηρήθηκε στα άτομα με επίπεδα LDL-C <70 mg/dL και hs-CRP <2 mg/L μετά τη θεραπεία.¹⁹

3.2. Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

Δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί εάν υπάρχουν κοινί παθογενετικοί μηχανισμοί ανάμεσα στη φλεβική και την αρτηριακή θρόμβωση.²⁰ Επιπρόσθετα, δεν είναι γνωστό εάν οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για την

πρόληψη της θρόμβωσης στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας μπορεί να είναι αποτελεσματικές και στο φλεβικό.^{20,21} Μελέτες έδειξαν ότι οι στατίνες έχουν ευνοϊκή επίδραση στον μηχανισμό της αιμόστασης και εμφανίζουν αντιθρομβωτική δράση.²¹ Ωστόσο, είναι αντικρουόμενα τα αποτελέσματα των μελετών όσον αφορά στην επίδραση των στατινών στον κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.²⁰

Στη μελέτη JUPITER, η χορήγηση ροσουβαστατίνης μείωσε σημαντικά (κατά 43%) τον σχετικό κίνδυνο για την εμφάνιση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.²² Αυτό το κλινικό όφελος δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στα άτομα που είχαν ή δεν είχαν προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (νεοπλασίες, πρόσφατη ακινητοποίηση από τραυματισμό, νοσηλεία ή χειρουργική επέμβαση).²² Παράλληλα, η χορήγηση ροσουβαστατίνης συσχετίστηκε με παρόμοιο όφελος στα άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ηλικία >70 ετών, BMI >30 kg/m², αυξημένη περιμετρος μέσης) και στα άτομα χαμηλού κινδύνου.²²

3.3. Νεφρική λειτουργία

Οι στατίνες ενδέχεται να βελτιώνουν τη νεφρική λειτουργία εξαιτίας της ευνοϊκής τους επίδρασης στο λιπιδαιμικό προφίλ, καθώς και των ποικίλων πλειοτροπικών τους δράσεων.¹⁵ Στη μελέτη JUPITER, η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία οριακά σημαντική βελτίωση του eGFR μετά από 12 μήνες θεραπείας (66,8 mL/min/1,73m² έναντι 66,6 mL/min/1,73 m², πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας αντίστοιχα, p=0,02).¹⁷ Αυτό το όφελος ήταν σημαντικό μόνο στα άτομα με eGFR ≥60 mL/min/1,73 m² και όχι στα άτομα με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR<60 mL/min/1,73 m²), πριν την έναρξη της θεραπείας.¹⁷

3.4. Επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη

Είναι αυξημένο το ενδιαφέρον όσον αφορά στην επίδραση των στατινών στην ομοιοστασία των υδατανθράκων και ιδιαίτερα στον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη.²³ Στη μελέτη WOSCOPS, η χορήγηση πραβαστατίνης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κατά 30% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.²⁴ Αντίθετα, στη μελέτη JUPITER παρατηρήθηκε μία αυξημένη επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (270 άτομα στην ομάδα της ροσουβαστατίνης έναντι 216 ατόμων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, p=0,01).⁴ Παράλληλα, στο τέλος της μελέτης, παρατηρήθηκαν

υψηλότερα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην ομάδα της ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (5,9% έναντι 5,8% αντίστοιχα, p<0,001).⁴ Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά στις μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας και την επίπτωση της γλυκοζουρίας.⁴

4. Κλινικά συμπεράσματα

Πριν τη δημοσίευση της μελέτης JUPITER, οι μελέτες πρωτογενούς πρόληψης έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Αυτοί οι ασθενείς εμφάνιζαν δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, υψηλό 10ετή κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, καθώς και θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου. Η μελέτη JUPITER έδειξε ότι ενδέχεται να υπάρχει κλινικό όφελος από τη χορήγηση στατινών ακόμη και σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης. Πράγματι, ο πληθυσμός της μελέτης JUPITER αποτελείται από άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και αυξημένη υποκλινική φλεγμονή, όπως φαινόταν από τα υψηλά επίπεδα της hs-CRP. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, δεν υπάρχει ένδειξη χορήγησης στατινών σε άτομα με αυτά τα χαρακτηριστικά.

Από το συνολικό αριθμό των ατόμων που στρατολογήθηκαν στη μελέτη JUPITER, μόνο το 20% πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής της μελέτης. Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες, τα ποσοστά των ατόμων που πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης JUPITER στον γενικό πληθυσμό ήταν παρόμοια.^{25,26} Μία επιδημιολογική ανάλυση έδειξε ότι περίπου 6,5 εκατομμύρια άτομα από τον πληθυσμό των ΗΠΑ πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη JUPITER.²⁷ Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα και με βάση τα ευρήματα της μελέτης JUPITER ένα σχετικά μεγάλο ποσοστό του γενικού πληθυσμού που δεν λαμβάνει στατίνες θα μπορούσε να ωφεληθεί από τη χορήγηση στατινών στην πρωτογενή πρόληψη. Αυτό το γεγονός θα μπορούσε να τροποποιήσει τις μελλοντικές κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, ώστε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης και αυξημένα επίπεδα hs-CRP να θεραπεύονται με στατίνες.²⁸ Εάν αυτή η υπόθεση επαληθευθεί, ο αριθμός των ατόμων του γενικού πληθυσμού που θα λαμβάνει στατίνες στο μέλλον αναμένεται να αυξηθεί εντυπωσιακά.

Άτομα με «μέτριο» 10ετή κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (Framingham score 5–20%) ωφελούνται σημαντικά από τη χορήγηση στατινών. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, άτομα με φυσιολογικά επί-

πεδα LDL-C (104 mg/dL), τα οποία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες δεν θα έπρεπε να παίρνουν στατίνη, μπορούν να έχουν σημαντικό όφελος από τη χορήγηση στατινών. Ο προσδιορισμός των επιπέδων της hs-CRP θα μπορούσε να χρησιμεύσει στην αναγνώριση αυτών των ατόμων, σε έναν πληθυσμό «μετρίου» κινδύνου με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C.²⁸ Αμέσως μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης JUPITER, η Εταιρεία Πρόληψης της Καρδιαγγειακής Νόσου του Καναδά τροποποίησε τις κατευθυντήριες οδηγίες της, ώστε να περιλαμβάνουν και τη μέτρηση των επιπέδων της hs-CRP, ταυτόχρονα με τη μέτρηση των επιπέδων της LDL-C και της HDL-C, σε άνδρες και γυναίκες «μετρίου» κινδύνου που δεν εμφανίζουν άλλα προβλήματα υγείας. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η μείωση του απόλυτου κινδύνου για την εμφάνιση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου της μελέτης JUPITER συσχετιζόταν θετικά με τον αρχικό 10ετή κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Κατά συνέπεια, άτομα με «υψηλό» 10ετή κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (Framingham score >20% ή SCORE ≥5%) ωφελήθηκαν σημαντικά από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης στη μελέτη JUPITER.

Το κλινικό όφελος από τη χορήγηση στατίνης σε άτομα με φυσιολογικά αρχικά επίπεδα LDL-C συσχετίζεται με τη μείωση των επιπέδων της LDL-C και της hs-CRP που επιτυγχάνεται μετά τη θεραπεία. Άτομα που πέτυχαν επίπεδα της LDL-C <70 mg/dL και της hs-CRP <1 mg/L, μετά τη θεραπεία, εμφάνισαν το μέγιστο κλινικό όφελος όσον αφορά στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Εναλλακτικά όρια λιπιδαιμικών παραμέτρων αντί της LDL-C ήταν τα επίπεδα της non-HDL-C <100 mg/dL, της απολιποπρωτεΐνης (apo)B <80 mg/dL και του αθηρωματικού πηλίκου apoB/apoA1 <0,5. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι τα επίπεδα της HDL-C δεν φαίνεται να έχουν σημαντική προγνωστική αξία, όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, σε άτομα που επιτυγχάνουν πολύ χαμηλά επίπεδα LDL-C.

Τα ηλικιωμένα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και αυξημένη υποκλινική φλεγμονή ενδέχεται να έχουν μεγαλύτερο κλινικό όφελος από τη χορήγηση στατινών, σε σύγκριση με τα άτομα μικρότερης ηλικίας. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά στο κλινικό όφελος από την χορήγηση στατίνης σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και αυξημένα επίπεδα hs-CRP. Σύμφωνα με τη μελέτη JUPITER, η χορήγηση στατινών ενδέχεται να είναι αποτελεσματική στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άτομα με μέτριο βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας που εμφανίζουν φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και hs-CRP

≥2 mg/L. Η μείωση της θνητότητας από τη χορήγηση στατινών μπορεί να είναι μεγαλύτερη στα άτομα με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ μειώνεται από τη χορήγηση στατινών σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και αυξημένα επίπεδα hs-CRP. Επιπρόσθετα, οι στατίνες ενδέχεται να είναι αποτελεσματικά φάρμακα όσον αφορά στην πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας. Παράλληλα, οι στατίνες φαίνεται ότι βελτιώνουν τη νεφρική λειτουργία ατόμων με φυσιολογικά επίπεδα LDL-C και αυξημένη υποκλινική φλεγμονή.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη σε άτομα που παίρνουν στατίνες. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια παρατηρείται ιδιαίτερα με τη χορήγηση των πιο αποτελεσματικών στατινών και σε άτομα που εμφανίζουν προδιαβήτη. Ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται κατάσταση ισοδύναμου κινδύνου με τη στεφανιαία νόσο. Ωστόσο, οι στατίνες θεωρούνται τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα όσον αφορά στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Μέχρι τη δημοσίευση νεότερων δεδομένων από προοπτικές κλινικές μελέτες, δεν θεωρείται σκόπιμη η διακοπή της χορήγησης στατινών σε άτομα της πρωτογενούς πρόληψης, εξαιτίας μίας ενδεχόμενης ανεπιθύμητης επίδρασής τους στην ομοιοστασία των υδατανθράκων. Ωστόσο, συνιστάται η παρακολούθηση των παραμέτρων του μεταβολισμού της γλυκόζης σε όλους τους ασθενείς που παίρνουν στατίνες.

Βιβλιογραφία

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005, 366:1267–1278
2. Collins R, Armitage J, Parish S et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003, 361:2005–2016
3. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003, 361:1149–1158
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. 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

6. Ridker PM, Macfadyen JG, Nordestgaard BG et al. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity C-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for “intermediate risk”. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010, 3:447–452
7. Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with european systematic coronary risk evaluation risk $\geq 5\%$ or framingham risk $>20\%$: Post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. *Eur Heart J* 2011, 32:75–83
8. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: A prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009, 373:1175–1182
9. Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: An analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2010, 376:333–339
10. Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007, 370:1829–1839
11. Abramson J, Wright JM. Are lipid-lowering guidelines evidence-based? *Lancet* 2007, 369:168–169
12. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: Exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010, 152:488–496
13. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004, 291:2243–2252
14. Mora S, Glynn RJ, Hsia J et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: Results from the Justification for Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010, 121:1069–1077
15. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Statin pleiotropy against renal injury. *J Cardiometa Syndr* 2009, 4:E4–9
16. Tonelli M, Isles C, Curhan GC et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004, 110:1557–1563
17. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M et al. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity c-reactive protein: A secondary analysis from the JUPITER (Justification for Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55:1266–1273
18. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA study): A prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006, 368:1155–1163
19. Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JG et al. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: Justification for Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation* 2010, 121:143–150
20. Agnelli G, Becattini C. Venous thromboembolism and atherosclerosis: Common denominators or different diseases? *J Thromb Haemost* 2006, 4:1886–1890
21. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. An overview of the extra-lipid effects of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008, 13:157–174
22. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009, 360:1851–1861
23. Kostapanos MS, Liasis GL, Milionis HJ et al. Do statins beneficially or adversely affect glucose homeostasis? *Curr Vasc Pharmacol* 2010, 8:612–631
24. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention study. *Circulation* 2001, 103:357–362
25. Cushman M, McClure LA, Lakoski SG et al. Eligibility for statin therapy by the JUPITER trial criteria and subsequent mortality. *Am J Cardiol* 2010, 105:77–81
26. Yang EY, Nambi V, Tang Z et al. Clinical implications of JUPITER (Justification for Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) in a US population insights from the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54:2388–2395
27. Michos ED, Blumenthal RS. Prevalence of low low-density lipoprotein cholesterol with elevated high sensitivity C-reactive protein in the US. Implications of the JUPITER Justification for Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin study. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53:931–935
28. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A et al. The JUPITER trial results boost the evidence for the use of hsCRP as a treatment target and as part of the assessment of vascular risk: Time for new guidelines? *Hellenic J Cardiol* 2009, 50:89–91

Ημερομηνία Υποβολής 01/12/2011
 Ημερομηνία Έγκρισης 24/05/2012