

JUPITER çalışması öncesi statinlerle yapılan primer koruma çalışmaları

Primary prevention trials performed with statins prior to the JUPITER trial

Dr. Merih Baykan

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

1980'lerin ortalarından sonra, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörlerinin, yani statinlerin keşfedilmesi, aterosklerotik hastalıklara yaklaşımda yeni bir dönemin başlangıcı olmuştur. Statinlerle çok sayıda birincil koruma, ikincil koruma ve plak regresyon çalışmaları yapılmıştır. Bu yazıda sadece JUPITER öncesi statinlerle yapılmış olan primer koruma çalışmalarından bahsedilecektir.

Koroner arter hastalığı (KAH), dünyada önde gelen mortalite ve morbidite sebebidir.^[1] Plazma lipitleri ile KAH gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, total kolesterolün (TK) güçlü ve bağımsız bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.^[2] Lipitlerin aterosklerozdaki temel etkisini kanıtlayan birçok çalışma yapılmış, kolesterol düşürücü tedaviyle KAH ilerleyişinin, kardiyovasküler (KV) mortalite ve morbiditenin azaldığı gösterilmiştir. Enflamasyon, aterosklerozda rol oynayan önemli bir etken olup, yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP) yaygın olarak kullanılan bir enflamasyon belirteçidir. Yapılan birçok çalışmada plak rüptürüne bağlı klinik olaylarla CRP yüksekliği arasında korelasyon saptanmış,^[3-5] düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerine bakılmaksızın, yüksek hs-CRP'nin gelecek KV olaylar için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir.^[6,7] Yapılan çalışmalarda diyet ve ilaç kullanımıyla elde edilen LDL-K düşüşünün KAH'a bağlı ölümleri azalttığı tespit edilmiştir.^[8] 1980'lerin ortalarından sonra kolesterol düzeylerinde belirgin ve uzun süreli düşüşler sağlayan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörlerinin yani statinlerin keşfedilmesi, aterosklerotik hastalıklara yaklaşımda yeni bir dönemin başlangıcı olmuştur. Statinlerle çok sayıda birincil koruma,^[2,9] ikincil koruma^[10-12] ve

The invention of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, namely statins, after the mid-1980s, initiated a new era in the approach to atherosclerotic diseases. Many studies of primary prevention, secondary prevention, and plaque regression have been carried out with statins. This paper will discuss primary prevention studies that were performed with statins prior to the JUPITER trial.

plak regresyon^[13,14] çalışmaları yapılmıştır. Bu yazıda sadece JUPITER öncesi statinlerle yapılmış olan primer koruma çalışmalarından bahsedilecektir.

WOSCOPS çalışması (West Of Scotland Coronary Primary Prevention Trial)

Daha önce miyokart enfarktüsü (ME) geçirmemiş, TK'si 272 mg/dl, LDL-K'si 192 mg/dl, 45-64 yaş arası 6595 hiperkolesterolemik İskoçyalı erkekte 40 mg pravastatinin, KAH mortalite ve morbidite üzerindeki etkisini araştıran çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmadır. Çalışma ortalama 4.9 yıl devam etmiştir. Pravastatin kolunda plazma TK'de %20, LDL-K'de %26 ve trigliserit (TG) düzeylerinde %12 düşüş, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K)'de ise %5 artış izlenmiştir. Pravastatin ile KAH'a bağlı morbidite ve mortalitede %31 (p<0.001), KAH'a bağlı ölümden %33 (p=0.042), toplam KV ölümden %32 (p=0.033), toplam mortalitede %22 (p=0.051) ve revaskülarizasyonda %37 (p=0.009) risk azalması saptanmıştır. Kanseri ve diğer non-kardiyovasküler ölüm oranları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.^[9] Bu çalışmanın sonuçlarına göre pravastatin ile birincil koruma yapılan ortalama kolesterolü 270 mg/dl, orta yaşlarda 1000 erkek beş yılın sonunda 20 ölümcül olmayan ME, sekiz koroner

revaskülarizasyon, yedi KV ölüm ve iki diğer sebeplerden ölümden kurtulmuş olacaktır.

AFCAPS/TexCAPS çalışması (The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)

Herhangi bir aterosklerotik KV hastalığı ve hiperlipidemisi olmayan, yaş sınırları erkekler için 45-73, kadınlar için 55-73, ortalama TK 221 mg/dl, LDL-K 150 mg/dl, HDL-K erkeklerde 36 mg/dl, kadınlarda 40 mg/dl, TG düzeyleri 158 mg/dl olan, 6605 sağlıklı birey (5608 erkek, 997 kadın), çift kör lovastatin (20-40 mg) ve plaseboya randomize edilmiştir. Bu çalışmadaki populasyon WOSCOPS popülasyonundan daha düşük LDL-K ve HDL-K değerlerine sahipti. Primer son nokta olarak ilk akut majör koroner olay (ölümcül olan ve olmayan ME, kararsız anjina ve ani kardiyak ölüm birleşik son noktası) alınmıştır. Ortalama 5.2 yıllık takip sonunda LDL-K'de %26 azalma, HDL-K'de %6 artış izlenmiştir. Primer son noktada %37 risk azalması sağlanmıştır (p<0.001). Sekonder son noktalara bakıldığında; revaskülarizasyon gereksiniminde %33 (p=0.001), kararsız anjina da %32 (p=0.02), ölümcül olan ve olmayan ME'de %40 (p=0.002) risk azalması gözlenmiştir. Kanser gelişimi için yapılan analizde lovastatin ve plasebo gruplarında melanoma dışında (plasebo 27, lovastatin 14, p=0.04) anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonucunda, TK ve LDL-K değerleri normal sınırlarda, HDL-K değeri normalin altında olan ve aterosklerotik KV hastalığı bulunmayan kadın ve erkeklerde lovastatin ile ilk akut koroner olay riskinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, HDL-K değerinin KV risk değerlendirilmesinde yer alması gerektiği ve dislipidemi tedavisi kılavuzlarının bu çalışmanın sonuçlarına göre tekrar düzenlenmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Alt grup analizlerinde erkeklerde %34, kadınlarda %54, yaşlılarda %29, sigara içenlerde %59 ve hipertansiflerde %43 risk azalması sağlanmıştır. WOSCOPS'da olduğu gibi bu çalışmada da risk azalması, tedavinin birinci yılından itibaren ortaya çıkmıştır. Daha sonra veriler bazal HDL-K düzeylerine göre üç gruba (HDL-K<34 mg/dl, 35-39 mg/dl, >40 mg/dl) ayrılarak incelenmiş ve bazal HDL-K düzeyi en az olan grupta lovastatin tedavisiyle KV olaylarda risk azalması %45 iken, HDL-K düzeyi en yüksek olan grupta bu azalma %15 düzeylerinde kalmıştır.^[2] Bu çalışma ile özellikle kadınlarda ve yaşlılarda lipit düşürücü tedavinin yararı ilk kez gösterilmiştir. Bu çalışmanın verilerine göre lovastatin ile birincil koruma yapılan 1000 kişi beş yılın sonunda 19 majör kardiyak olay, 17 koroner revaskülarizasyondan kurtul-

muş olacaktır. Ancak bu çalışmada lovastatinin KV mortalite üzerindeki etkisi yetersiz bulunmuştur.

ALLHAT-LLT çalışması (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

Elli beş yaş üzeri hafif-orta hiperkolesterolemili, evre 1-2 hipertansif ve en az bir ek KAH risk faktörü olan hastaları içeren randomize, çok merkezli bir primer koruma çalışmasıdır. Çalışmaya toplam 10 355 kişi dahil edilmiş, bunlardan 5170'ine pravastatin 40mg; 5185'ine ise statin dışı olağan tedavi verilmiştir. Primer son nokta tüm sebeplerden mortalite iken, sekonder son noktalar ölümcül olan ve olmayan ME, ölümcül olan ve olmayan inme, kalp yetmezliği ve kanser olarak belirlenmiştir. Çalışma popülasyonunda, ortalama yaş 66 (%49 kadın), ortalama TK 224 mg/dl, LDL-K 146 mg/dl, HDL-K 48 mg/dl ve TG 152 mg/dl olarak bulunmuştur. Dört yıllık takip sonrası (ortalama takip süresi 4.8 yıl, maksimum 7.8 yıl) pravastatin ile TK'de %17.2 ve LDL-K'de %27.7 azalma, HDL-K'de %3 artış gözlenmiştir. Primer ve sekonder son noktalarda her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları, iyi kontrollü hipertansiyonu olan ve kolesterol düzeylerinde belirgin yükseklik olmayan hastalarda, primer koruma açısından pravastatinin yetersiz kaldığını göstermiştir.^[15] Bu olumsuz sonuçlar çeşitli hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır. İlk olarak, iki grup arasında başlangıç TK değerlerinin birbirine çok yakın olmasının ve çalışma dizaynının kör olmamasının son noktalara önemli etki yaptığı öne sürülmüştür. Ayrıca, plasebo kontrollü çalışmalarda plasebo kolunda belirgin lipit düşüşü izlenmezken, bu çalışmanın randomize grubu olan olağan tedavi kolunda dört yıllık takipte TK'de %8 ve LDL-K'de %11 düşüş izlenmesinin de sonuçlarda etkili olabileceği vurgulanmıştır. Son olarak, çalışma popülasyonunun hipertansif hastalardan oluşmasının ve önceki üç pravastatin çalışmasının meta-analizinde,^[16] KAH risk azalmasının hipertansif hastalarda %14 (p=0.03), hipertansif olmayan hastalarda %33 (p<0.001) olarak bulunmasının da, bu çalışmadaki risk azalmasının yetersiz kalmasını kısmen açıklayabileceği görüşü öne sürülmüştür.

ASCOT-LLA çalışması (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial— Lipid-Lowering Arm)

ALLHAT çalışmasına benzer hasta popülasyonunda yapılmış diğer bir primer koruma çalışmasıdır. ASCOT çalışması 40-79 yaş arası (ortalama yaş 63),

hipertansif, en az üç KV risk faktörü ve TK'si 6.5 mmol/l'den (250 mg/dl) düşük olan, lipit düşürücü tedavi almayan ve KAH bulunmayan, 10 305 erkek ve kadın hastada yapılmıştır. 5168 hastaya 10 mg atorvastatin verilirken, 5137 hasta plaseboya randomize edilmiş ve hastalar 3.3 yıl takip edilmiştir. Primer son nokta, ölümcül olmayan ME ve KAH'tan ölüm kombinasyonu olarak belirlenmiştir. Toplam KV ve koroner olay, total mortalite, KV mortalite, ölümcül olan ve olmayan inme ve kalp yetmezliği de sekonder son noktalar olarak kabul edilmiştir. Atorvastatin grubunda, bir yıl sonunda TK'de %24 ve LDL-K'de %35 azalma olurken, çalışma sonunda TK'de %19 ve LDL-K'de %29 azalma sağlanmıştır. Çalışma sonunda primer son noktada %36'lık azalma tespit edilmiştir (atorvastatin kolunda 100, plasebo kolunda 154 primer olay, p=0.0005). Sekonder son noktalardan, total mortalite, KV mortalite, ölümcül olan ve olmayan kalp yetmezliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, total koroner olaylarda, ölümcül olan ve olmayan inmede, total KV olay ve işlemlerde anlamlı azalma sağlanmıştır. Çalışma boyunca atorvastatin aynı dozda kullanılmış, yan etki analizinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışma sonuçları benzer hasta popülasyonunda yapılan ALLHAT-LLA çalışmasının sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Her iki çalışmada da hipertansif hastalarda toplam mortalitede statinler ile anlamlı risk azalması sağlanamamıştır. Bununla birlikte, ALLHAT-LLA'dan farklı olarak toplam KV ve koroner mortalitede anlamlı risk azalması gözlenmiştir.^[17]

Farklı popülasyonlarda yapılan primer koruma çalışmalarında statinlerin ölümcül olan ve olmayan KV olaylarda anlamlı azalma sağladığı gösterilmiş, ancak toplam mortalitede anlamlı risk azalması sağladığı tespit edilememiştir. Son dönemde sonuçları açıklanan, hs-CRP düzeyi 2 mg/L'nin üzerinde olan hastalarda, 20 mg rosuvastatinin plaseboya randomize edildiği JUPITER çalışmasında, rosuvastatinin total mortalitede anlamlı risk azalması sağladığı gösterilmiştir.^[18]

Sonuç olarak; statinlerle yapılan primer koruma çalışmaları, plazma lipit düzeyleri normal ve aterosklerotik kalp hastalığı bulunmayan bireylerde dahi statinlerin kardiyovasküler son noktalarda anlamlı düşüşler sağladığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Yancy CW. Heart disease in varied populations. In: Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Mann DL, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 23-34.
2. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998;279:1615-22.
3. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 2001;103:1813-8.
4. Sacks FM, Ridker PM. Lipid lowering and beyond: results from the CARE study on lipoproteins and inflammation. Cholesterol and Recurrent Events. Herz 1999;24:51-6.
5. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. Circulation 2004;109:1955-9.
6. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000;342:836-43.
7. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. N Engl J Med 2004;351:2599-610.
8. Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. In: Rifkind BM, editor. Contemporary issues in cholesterol lowering: clinical and population aspects. New York: Marcel Dekker; 1995. p. 33-48.
9. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995;333:1301-7.
10. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344: 1383-9.
11. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moyé LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. Circulation 1998;98:2513-9.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360: 7-22.
13. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization

- Treatment Investigators. N Engl J Med 1999;341:70-6.
14. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. J Am Coll Cardiol 1995;26:1133-9.
 15. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002;288:2998-3007.
 16. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. Pharmacol Ther 1999;84:413-28.
 17. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT investigators. 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;361:1149-58.
 18. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.

İlgi çakışması bildirim

Yazar çeşitli projelerde AstraZeneca A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

Conflict of interest statement

The author has provided professional consulting for AstraZeneca Inc. in some projects.