



Aortální stenóza a výsledky studie SEAS – má smysl hypolipidemická léčba pacientů s aortální stenózou?

Kateřina Linhartová^{*,**}, Roman Čerbák^{***}, Gabriela Štěrbáková^{****}

Kardiologické oddělení, Kardiovaskulární centrum, Fakultní nemocnice v Motole, **II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha, *Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno, ****I. interní klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Plzni, Plzeň, Česká republika*

Linhartová K, Čerbák R, Štěrbáková G. **Aortální stenóza a výsledky studie SEAS – má smysl hypolipidemická léčba pacientů s aortální stenózou?** *Cor Vasa* 2009;51(3):210–211.

Na základě poznatků z patogeneze kalcifikované aortální stenózy byla formulována hypotéza medikamentózního zpomalení progresu vady hypolipidemickou léčbou statiny, kterou podporovaly i výsledky retrospektivních analýz. Studie SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) s 1 873 pacienty a dobou sledování více než čtyři roky, jejíž výsledky byly nedávno publikovány, však neprokázala vliv léčby simvastatinem a ezetimibem na výskyt závažných kardiovaskulárních příhod, včetně potřeby náhrady aortální chlopně, ani na progresi hemodynamické významnosti vady. Dosavadní výsledky naznačují, že statiny nedokáží „dekalifikovat“ aortální chlopně, snižují však kardiovaskulární riziko pacientů s aortální stenózou, z nichž polovina má koronární nemoc.

Klíčová slova: Aortální stenóza – Kalcifikace aortální chlopně – Statiny – Ezetimib

Linhartová K, Čerbák R, Štěrbáková G. **Aortic stenosis and results of the SEAS study—does lipid-lowering therapy of aortic stenosis make any sense?** *Cor Vasa* 2009;51(3): 210–211.

Knowledge regarding the pathogenesis of calcified aortic stenosis provided the basis for a hypothesis of slowing aortic stenosis progression by lipid-lowering therapy with statins, a concept supported by results of retrospective analyses. However, the SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) study with 1,873 patients and follow-up of more than four years, whose results were published recently, failed to demonstrate an effect of treatment with simvastatin and ezetimibe on the incidence of serious cardiovascular events including the need for aortic valve replacement, or on progression of the hemodynamic significance of the stenosis. Current data suggest that, while unable to “decalcify” the aortic valve, statins do reduce the cardiovascular risk of aortic stenosis patients, half of whom have coronary artery disease.

Key words: Aortic stenosis – Aortic valve calcification – Statins – Ezetimibe

Adresa: MUDr. Kateřina Linhartová, Ph.D., Kardiologické oddělení, Kardiovaskulární centrum FN v Motole, V úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: linhartkaterina@atlas.cz

Na konci léta 2008 byly zveřejněny výsledky studie SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis).⁽¹⁾ Jejím cílem bylo zjistit, zda hypolipidemická léčba ovlivní klinický průběh u pacientů s asymptomatickou mírnou až střední aortální stenózou. Tuto hypotézu však studie nepotvrdila: neprokázala vliv léčby simvastatinem a ezetimibem na primární složený ukazatel, jímž byl výskyt závažných kardiovaskulárních příhod a potřeba náhrady aortální chlopně. Hypolipidemická léčba, která spolehlivě snižovala koncentraci lipidů, byla spojena s nižším výsky-

tem ischemických kardiovaskulárních příhod, avšak neovlivnila progresi aortální stenózy měřenou echokardiograficky.

V léčené skupině byl vyšší výskyt nádorových onemocnění, což vedlo k analýze údajů dalších probíhajících studií s ezetimibem.⁽²⁾ Nepříznivý vliv ezetimibu na výskyt nádorů nebyl spolehlivě prokázán, zůstává však i nadále předmětem pozornosti.⁽³⁾

SEAS byla randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie, která hodnotila léčbu simvastatinem

Podpořeno grantem IGA MZ NR/8306-5 a VZ FN Motol 0000064203.

40 mg a ezetimibem 10 mg denně. Naplánování a provedení⁽⁴⁾ rozhodně vzbuzuje úctu. Během jednoho roku bylo zařazeno celkem 1 873 pacientů ze 173 center v Norsku, Finsku, Švédsku, Dánsku, Německu, Irsku a Velké Británii, kteří byli dále sledováni více než čtyři roky (medián 52,2 měsíců).

K hodnocení aortální stenózy zvolili autoři nejjednodušší parametr, a to maximální rychlost transaortálního průtoku. Pro zařazení do studie musela být v rozmezí 2,5–4 m/s. Klinicky se pacienti podobali těm, které vidáme v klinické praxi⁽⁵⁾ – průměrný věk 68 ± 10 let, téměř dvě třetiny mužů, polovina měla arteriální hypertenzi, polovina byli bývalí (36 %) nebo současní (19 %) kuřáci. Nebyli zařazeni diabetici a pacienti s potvrzenou nemocí koronárních, periferních nebo mozkových tepen. Vylučovacím kritériem byla dále indikace hypolipidemické léčby podle lokálně platných doporučení nebo koncentrace LDL-cholesterolu > 6 mmol/l. Negativní výsledek studie SEAS je v souladu s výsledky první randomizované dvojité slepé studie SALTIRE (Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression),⁽⁶⁾ publikované v roce 2005, která neprokázala vliv vysoké dávky atorvastatinu na progresi aortální stenózy echokardiograficky a na kalcifikaci aortální chlopně pomocí multidetektorové výpočetní tomografie.

Prakticky současně se SEAS zveřejnili italští autoři⁽⁷⁾ retrospektivní analýzu databáze 1 046 pacientů se sklerotickou nebo mírně až středně stenotickou aortální chlopní. Progrese obstrukce aortální chlopně byla pomalejší u pacientů léčených statiny, avšak pouze ve skupinách s výchozí aortální sklerózou nebo lehkou stenózou, nikoli se středně těžkou vadou. Výsledky velké kanadské statinové studie ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin) jsou očekávány v roce 2009.

Asociaci hlavních kardiovaskulárních rizikových faktorů s aortální stenózou prokazovala řada studií již od 80. let dvacátého století,^(8,9) navíc polovina pacientů s touto vadou má v době operace významnou koronární nemoc.⁽⁹⁾ Vliv atorvastatinu na omezení lipidové infiltrace v aortální chlopní byl prokázán v experimentu na zvířatech.⁽¹⁰⁾ Několik retrospektivních analýz pak v letech 2001–2004^(11–13) našlo pomalejší progresi aortální stenózy u pacientů léčených různými statiny ze sekundárně preventivní indikace, a to nezávisle na koncentraci LDL-cholesterolu. Spekulovalo se o uplatnění pleiotropního účinku statinů. Výsledek první prospektivní studie, již zmíněné SALTIRE, však byl negativní. V roce 2007 byly publikovány výsledky prospektivní studie RAAVE (Rosuvastatin Affecting Aortic Valve Endothelium),⁽¹⁴⁾ kde léčba rosuvastatinem byla opět spojena s pomalejší progresí aortální stenózy. Rozdíl byl na 5% hladině významnosti, uspořádáním však šlo o studii otevřenou a observační, podobnou spíše dříve publikovaným retrospektivám. Dosavadní výsledky tak naznačují, že statiny nedokážou ovlivnit progresi vady ve fázi, kdy již převažuje kalcifikace chlopně.

Nové hypotézy medikamentózního zpomalení kalcifikované aortální stenózy musejí vycházet z dalšího zkoumání patogeneze vady, kde po iniciálních stadiu, podobném aterosklerotickému plátu, převažuje chronická progresivní kalcifikace. Kalcifikace je rychlejší u pacientů se selháním ledvin; jako jeden z možných rizikových faktorů jsme identifikovali dysregulaci metabolismu kalcia.⁽¹⁵⁾ Predispozici k rozvoji stenózy je vrozená malformace chlopně, tj. bikuspidální nebo unikuspidální chlopně.

Jak dál pokračovat v medikamentózní léčbě aortální stenózy? Ačkoli statiny zjevně nedokáží „dekalcifikovat“ aortální chlopně, snižují kardiovaskulární riziko pacientů s aortální stenózou, z nichž polovina má koronární nemoc. Stejně tak je třeba intervenovat další rizikový faktor, arteriální hypertenzi. Aortální stenóza je proces aktivní, vysoce regulovaný, a proto i modifikovatelný, účinná medikamentózní léčba však zatím zřejmě není nablízku.

Literatura

1. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343–56.
2. Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357–66.
3. Drazen JM, D'Agostino RB, Ware JH, et al. Ezetimibe and cancer – an uncertain association. *N Engl J Med* 2008;359:1398–9.
4. Rossebo AB, Pedersen TR, Allen C, et al. Design and baseline characteristics of the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol* 2007;99:970–3.
5. Linhartová K. Jak léčit pacienty s aortální stenózou? *Cor Vasa* 2007;49:287–8.
6. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389–97.
7. Antonini-Canterin F, Hirsu M, Popescu BA, et al. Stage-related effect of statin treatment on the progression of aortic valve sclerosis and stenosis. *Am J Cardiol* 2008;102:738–42.
8. Chan K. Is aortic stenosis a preventable disease? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:593–9.
9. Čerbák R, et al. Nejčastější chlopenní vady: aortální stenóza a regurgitace. Praha: Galén, 2007.
10. Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock RD, et al. Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve. *Heart* 2005;91:806–10.
11. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001;104:2205–9.
12. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1723–30.
13. Rosenhek R, Rader F, Lohu N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004;110:1291–5.
14. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:554–61.
15. Linhartová K, Veselka J, Sterbakova G, Racek J, Topolcan O, Čerbák R. Parathyroid hormone and Vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. *Circ J* 2008;72:245–50.

Došlo do redakce 1. 12. 2008

Přijato k tisku 28. 1. 2009