

VPLYV PREDOPERAČNÉHO UŽÍVANIA STATÍNOV NA DLHODOBÉ PREŽÍVANIE PO NÁHRADE AORTÁLNEJ CHLOPNE

Toporcer T.¹, Bereš A.¹, Homola M.¹, Trebišovský M.¹, Petrášová D.², Čobejová J.¹, Radóty D.¹, Kolesár A.¹, Lukačín Š.¹

¹ Klinika srdcovej chirurgie, VÚSCH a.s. a UPJŠ LF, Košice

² Laboratórium výskumných biomodelov, UPJŠ LF, Košice

Úvod Náhrada aortálnej chlopne (AVR) pre aortálnu stenózu (AoS) je najčastejší kardiochirurgický zákrok na srdcových chlopniach v rozvinutých krajinách.

Cieľom práce bolo vyhodnotiť, či užívanie statínov v čase náhrady aortálnej chlopne, má v našich podmienkach vplyv na dlhodobé prežívanie pacientov.

Materiál a metódy Do retrospektívnej štúdie bolo zaradených 811 pacientov, ktorí podstúpili izolovanú AVR pre AoS v období rokov 2005 až 2016. Hodnotené bolo prežívanie pacientov v závislosti od užívania statínov predoperačne. Následne bolo vykonané propensity score matching (PSM) na základe veku pacienta a anamnézy ischemickej choroby srdca. Vývážené skupiny (1:1, n = 680) boli opätovne vyhodnotené Kaplanovou–Meierovou analýzou a Coxovou regresiou.

Výsledky Zatiaľ čo pri nevyvážených skupinách bolo zaznamenané štatisticky hranične nesignifikantne lepšie prežívanie u pacientov neužívajúcich statíny ($p = 0,099$), po aplikácii PSM nebol nájdený rozdiel v prežívaní pacientov ($p = 0,461$). Nevýznamne bola z hľadiska prežívania zvýhodnená skupina pacientov užívajúcich statíny.

Záverom môžeme konštatovať, že užívanie statínov v čase náhrady aortálnej chlopne pre aortálnu stenózu, nevedie k štatisticky signifikantnému zlepšeniu prežívania pacientov po operácii. Užívanie statínov je však spojené s vyššou incidenciou komorbidít, ktoré negatívne vplyvajú na toto prežívanie.

KLúčové slová: náhrada aortálnej chlopne, aortálna stenóza, statíny, prežívanie

Úvod

Aortálna stenóza (AS) predstavuje najčastejšie chlopňové ochorenie v priemyselne rozvinutých krajinách. Pre pacientov so závažnou AS, ako aj pre tých s aortálnou regurgitáciou, ktorí nie sú vhodnými kandidátmi na reparáciu chlopne, zostáva aortálna náhrada chlopne (AVR) definitívnou liečebnou možnosťou. Tento zákrok sa každoročne vykonáva približne u 280 000 pacientov na celom svete [14]. Za posledných 20 rokov došlo k výraznému posunu v preferencii medzi mechanickými a bioprotézami chlopni. Napriek snahám však stále neexistuje „ideálna“ bioprotéza [16]. Súčasne nie sú jasné interakcie medzi implantovanou chlopňovou náhradou a celým spektrom medikácie pacienta, ktoré môžu pozitívne alebo negatívne ovplyvniť funkčnosť protézy, ako aj myokard v oblasti implantovanej chlopňovej protézy. Takéto ovplyvnenie patofyziologických mechanizmov môže viesť k výraznému ovplyvneniu prežívania pacientov po náhrade aortálnej chlopne.

Po viac ako 40 rokoch širokého používania statínov v primárnej a sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení, zostáva niekoľko ich účinkov stále nejasných. Vo všeobecnosti sú statíny hodnotené ako „veľmi bezpečné a dobre tolerované“, avšak údaje týkajúce sa svalových komplikácií, zvýšenia koncentrácií pečenejých aminotransferáz, zvýšenej incidence diabetes mellitus, ovplyvnenia obličkových parametrov, vplyvu na spánok, rizika hemoragickej náhlej mozgovej príhody, ovplyvnenia niektorých tkanív oka a nejasného vzťahu s incidenciou onkologických ochorení, stále vyvolávajú obavy pri liečbe niektorých skupín pacientov [4, 13]. V poslednom

období pribúdajú práce, ktoré sa zameriavajú na pozitívne a negatívne dôsledky liečby statínmi u pacientov po náhrade aortálnej chlopne [2, 3, 5, 7, 8, 17].

Cieľom práce bolo vyhodnotiť, či užívanie statínov v čase náhrady aortálnej chlopne, má v našich podmienkach vplyv na dlhodobé prežívanie pacientov.

Materiál a Metódy

Do retrospektívnej štúdie boli zahrnutí všetci pacienti, ktorí na našom pracovisku (Klinika srdcovej chirurgie, VÚSCH a.s. a LF UPJŠ, Košice), podstúpili izolovanú AVR pre závažnú izolovanú AoS v rokoch 2005 až 2016. Vylučovacie kritériá zahŕňali prítomnosť významnej (najmenej stupeň 3) aortálnej regurgitácie, urgentnú operáciu, prítomnosť konkomitantného chirurgického zákroku, pozitívnu anamnézu predchádzajúcej operácie srdca a prítomnosť infekčnej endokarditídy. Prežívanie pacientov bolo stanovené pomocou databázy zdravotnej poisťovne.

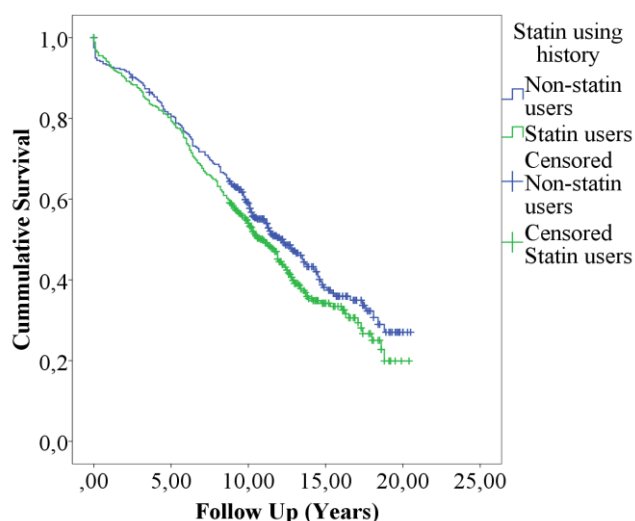
Hodnotené údaje zahŕňali: či je pacient nažive (na konci sledovania); dĺžku sledovania; pohlavie; vek (v čase operácie); anamnézu ischemickej choroby srdca (IHD) (dokumentovaná stenóza koronárnej artérie, ktorá nebola indikovaná na revaskularizáciu, a/alebo históriu intervenčného zákroku na koronárnej artérii); užívanie statínov predoperačne s pokračovaním v pooperačnom období.

Najskôr bolo prežívanie v skupine pacientov užívajúcich statíny a v skupine bez ich užívania porovnané Kaplanovou–Meierovou analýzou a Coxovou regresnou analýzou. Rovnaké analýzy boli vykonané aj za účelom vyhodnotenia vplyvu IHD na prežívanie pacientov. Pomocou

chí-kvadrát testu bola zistená závislosť medzi užívaním statínov a prítomnosťou IHD v celej skupine pacientov. Pomocou Mannovho-Whitneyho testu bol porovnaný vek pacientov, ktorí statíny neužívajú a pacientov užívajúcich statíny.

V druhom kroku bola vykonaná propensity score matching na základe veku pacientov a prítomnosti ischemickej choroby srdca v pomere 1:1. Po vyvážení skupín pre tieto dva parametre bola opäť vykonaná Kaplanova-Meierova analýza a Coxova regresná analýza na porovnanie vplyvu užívania statínov na dlhodobé prežívanie po AVR pri izolovanej AoS. Štatistická analýza bola vykonaná programom SPSS 20 na hladine štatistickej významnosti $p < 0,05$. Výsledky boli vyhodnotené ako priemerná hodnota, respektíve ako percento výskytu daného znaku v skupine.

Figure 1 Kaplan-Meier survival analysis of all patients using statins (green) and all patients not using any statins (blue) preoperatively ($p = 0.099$). (source: author)



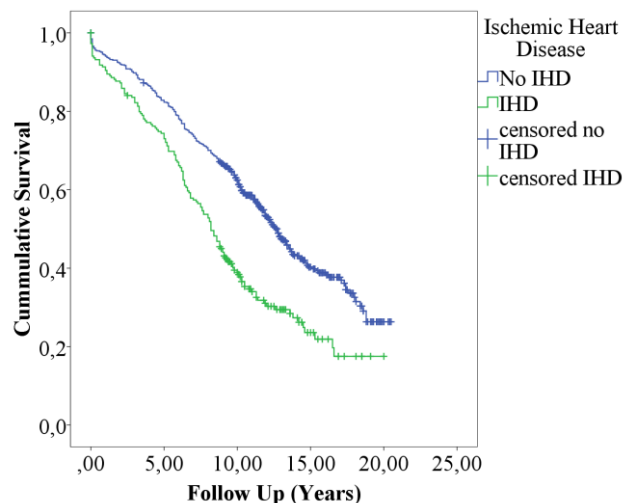
Výsledky

Za dané časové obdobie bolo identifikovaných spolu 811 pacientov spĺňajúcich inklúzne kritériá, ktorí neboli vyradení pre exklúzne kritériá. Priemerný vek pacientov v čase operácie bol 66,3 rokov, s miernou prevahou mužov, pričom skupinu tvorilo 47,35 % žien. IHD bola podľa dokumentácie identifikovaná u 27,25 % pacientov. Akýkoľvek statín užívalo 55,6 % pacientov. Najčastejšie pacienti užívali atorvastatin (49,5 %). Iné typy statínov boli užívané u 0,12 % až 3,86 % pacientov. Kaplanova-Meierova analýza a Coxova regresia vykázali hranične štatisticky nesignifikantne rozdielne prežívanie v skupine pacientov užívajúcich a neužívajúcich statíny ($p = 0,099$), pričom analýza mierne favorizovala prežívanie v skupine pacientov, ktorí pred operačným zákrokom žiadne statíny neužívali (Fig. 1).

V skupine pacientov užívajúcich statín bola dokázaná štatisticky signifikantne vyššia incidencia ischemickej choroby srdca ($p < 0,0001$). Pri porovnaní skupín pacientov užívajúcich a neužívajúcich statíny bol zistený aj štatisticky signifikantný rozdiel vo veku pacientov v čase podstúpenia operácie ($p < 0,0001$) (63,9 roka verus 68,2

roka) (Tab.1). Zastúpenie žien bolo v skupinách neužívajúcich i užívajúcich statíny podobné ($p = 0,723$) (46,78 % versus 47,8 %). Pri hodnotení prežívania v skupinách pacientov, u ktorých bola alebo nebola identifikovaná ischemická choroba srdca, Kaplanovou-Meierovou analýzou a Coxovou regresiou bol zistený štatisticky signifikantne negatívny vplyv prítomnosti IHD na prežívanie ($p < 0,0001$) (Fig. 2).

Figure 2 Kaplan-Meier analysis of patients with IHD (green) and patients without IHD (blue) in their medical history ($p < 0.0001$). (source: author)



Po aplikovaní propensity score matching Kaplanova-Meierova analýza a Coxova regresia nepreukázali štatisticky signifikantný rozdiel v prežívaní pacientov neužívajúcich a užívajúcich statíny ($p = 0,461$). Krivka naznačuje mierne lepšie prežívanie u pacientov užívajúcich statíny (Fig. 3).

Figure 3 Kaplan-Meier survival analysis of patients after propensity score matching based on age and ischemic heart disease presentation. Patients are divided into two groups: statin users (green) and non-statin users (blue) ($p = 0.461$). (source: author)

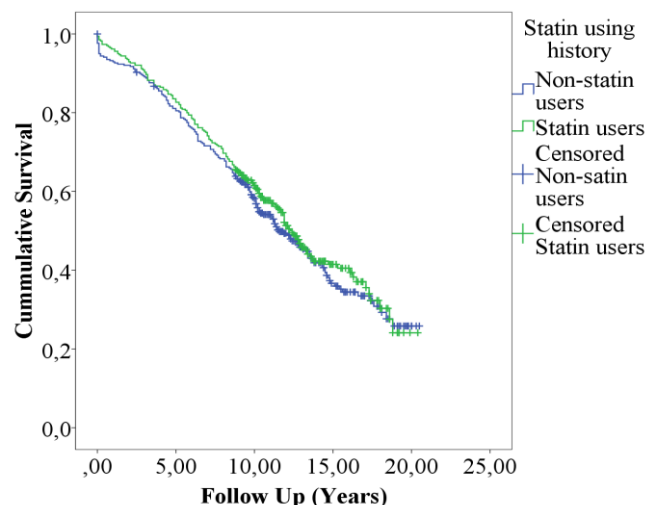


Table 1 Results for the all patient groups and for the groups after applying propensity score matching. (source: author)

	Non-statin users	Statin users
All patients (n)	357	454
Age (years)	63.88	68.15
Sex (women)	46.78 %	47.8 %
IHD	19.9 %	33 %
Patients after propensity score matching (n)	340	340
Age (years)	65.11	65.22
Sex (women)	47.94 %	46.76 %
IHD	18.5 %	18.5 %

Diskusia

Patofyziológia vzniku aortálnej stenózy je veľmi podobná procesu vzniku aterosklerózy v koronárnom riečisku. Proces zahŕňa progresívnu kalcifikáciu a chronický zápal, s množstvom rizikových faktorov, medzi ktoré patrí starnutie, hyperlipidémia, mužské pohlavie, hypertenzia a fajčenie [8]. Statíny, známe aj ako inhibítory 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzýmu A reduktázy, efektívne znižujú incidenciu akútnych koronárnych syndrómov ako v primárnej, tak aj v sekundárnej prevencii [6]. Napriek tomu ich postavenie v spomalení progresie AoS alebo degenerácii chlopňovej náhrady je nejasné a tento efekt nie je pri statínoch vo všeobecnosti očakávaný [12]. V súčasnosti sa v literatúre čoraz častejšie diskutuje o pridružených účinkoch terapie statínmi, ktoré môžu vykazovať ako negatívne, tak aj pozitívne dôsledky [13]. Najnovšie práce dokumentujú pozitívny efekt terapie statínmi u pacientov po transkatétrovej náhrade aortálnej chlopne (TAVI), napriek tomu nie sú dostupné takéto dôkazy o účinkoch po otvorenej chirurgickej AVR, ktoré by boli tak pozitívne [2, 3, 9, 11]. Táto diskrepancia nastáva napriek tomu, že pacienti po otvorenej chirurgickej AVR a TAVI sú si veľmi podobní, s podobnými diagnózami a veľmi podobnou protetikou chlopňou implantovanou v pozícii stenotickej aortálnej chlopne.

Pan a spolupracovníci vo svojej štúdii, ktorá zahŕňa viac ako 11 000 pacientov, tvrdia, že užívanie statínov vedie k poklesu hlavných kardiovaskulárnych príhod (MACE; MACE zahŕňa smrť spôsobenú kardiovaskulárnou príhodou, infarkt myokardu, náhlu cievnu mozgovú príhodu a opakované kardiovaskulárne príhody), poklesu MACE v sledovaných podskupinách a aj to, že stredné aj vysoké dávkovanie statínov vedie k podobnému poklesu MACE [8]. V iných štúdiách bola dokázaná významná závislosť medzi terapiou statínmi a znížením hospitalizačnej mortality, pooperačných arytmií a náhlej cievnej mozgovej príhody [1]. Aj ďalší autori uvádzajú lepšie prežívanie po chirurgickej AVR pri terapii statínmi, subanalýza sledovanej skupiny však poukazuje na to, že tento protektívny charakter terapie platí len pri implantácii biologickej protézy [11]. Prvá zo spomenutých prác podľa autorov najviac dokumentuje reálny benefit liečby, predovšetkým preto, že zahŕňa len pacientov s aortálnou stenózou a monitoruje užívanie statínov aj pooperačne, nie len v čase operácie [8]. To je aj nedostatkom uvádzaných štúdií, pretože zmena medikamentózneho pacientov pooperačne, často vykonávaná spádovým kardiológom, môže skresliť výsledky. Pri predpoklade, že disperzia pacientov

so zmenenou terapiou v oboch skupinách je podobná, daný efekt by nemal poprieť výsledky pôvodných dát, môže však významne znížiť štatistickú výpovednú hodnotu rozdielov medzi skupinami. Asociáciu terapie statínmi a lepším prežívaním po TAVI alebo pri náhrade aortálnej chlopne pre aortálnu regurgitáciu, potvrdili aj ďalšie štúdie [3, 9, 15].

Statíny, okrem vplyvu na sérovú koncentráciu lipidov, majú aj niekoľko takzvaných bočných účinkov, medzi ktoré patrí protizápalový efekt, antitrombotický efekt, antiproliferatívny efekt a ďalšie [8, 13]. Viaceré z týchto vlastností môžu byť pre pacientov po AVR žiaduce. Možno predpokladať, že mortalita u pacientov po náhrade aortálnej chlopne je ovplyvnená najmä ostatnými komorbiditami daného pacienta. To čiastočne popiera práca, kde autori uvádzajú, že statíny nemajú významnejší pozitívny vplyv na pacientov s anamnézou infarktu myokardu, náhlej cievnej mozgovej príhody alebo periférneho cievneho ochorenia. Na druhej strane ovplyvňujú kardiovaskulárnu mortalitu a celkovú úmrtnosť [8]. Tento konečný efekt, bez signifikantnejšieho vplyvu v podskupinách s danou diagnózou, môže byť spôsobený tým, že statíny nechránia iba pacientov s už známou a kategorizovanou diagnózou, ale najmä pacientov, ktorí sú v iniciálnej fáze ochorenia a v rizikovej skupine pre primárnu diagnostiku danej nozologickej jednotky.

Pri vzniku aortálnej stenózy na natívnej chlopni je medzi rizikovými faktormi uvádzaná aj hyperlipidémia. Na druhej strane, terapia statínmi, ako liekmi upravujúcimi hyperlipidémiu, nemá vplyv na progresiu aortálnej stenózy natívnej chlopne. Väčšina štúdií sa však zameriava na pacientov, ktorí už majú aortálnu stenózu a samotné sledovanie je len v krátkodobom alebo strednodobom horizonte [8, 12]. Pan a spolupracovníci ďalej hypotetizujú, že zníženie koncentrácií lipoproteínov môže mať pre tkanivo aortálnej chlopne benefit najmä v prvých štádiách degenerácie, pričom samotná kalcifikácia, prebiehajúca v posledných štádiách ochorenia, už môže byť ovplyvnená len obmedzeným efektom [8]. Aplikácia statínov v čase implantovania biologickej chlopňovej náhrady by pri platnosti tejto teórie mohla viesť k oddialeniu štrukturálnej degenerácie protézy (SVD), s pozitívnym efektom na prežívanie pacientov.

Výsledky v prezentovanej skupine pacientov teda korelujú s odporúčaniami Európskej asociácie pre kardio-torakálnu chirurgiu, ktoré neodporúčajú terapiu statínmi u každého pacienta s AoS, ani u každého pacienta po AVR [10].

Záver

Na základe našich prezentovaných výsledkov možno konštatovať, že užívanie statínov v čase náhrady aortálnej chlopne pre aortálnu stenózu nevedie k štatisticky významnému zlepšeniu prežívania pacientov po operácii. Užívanie statínov je však spojené s vyššou incidenciou komorbidít, ktoré negatívne vplyvajú na toto prežívanie. Mierne pozitívny efekt užívania statínov by mohol byť potvrdený pri rozsiahlejších štúdiách sledujúcich medikáciu pacientov aj kontinuálne pooperačne, čo súhlasí s publikovanou literatúrou.

Literatúra

1. Angeloni, E., Melina, G., Benedetto, U. et al.: Statins improve outcome in isolated heart valve operations: a propensity score analysis of 3,217 patients. *Ann Thorac Surg.* 92, 2011, (1):68-73.
2. Baranowska, J., Torngren, C., Nielsen, S.J. et al.: Associations between medical therapy after surgical aortic valve replacement for aortic stenosis and long-term mortality: a report from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 8, 2022, (8):837-46.
3. Cubeddu, R.J., Murphy, S.M.E., Asher, C.R. et al.: Association of ACEI/ARB and statin prescribing patterns with mortality after Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): Findings from real-world claims data. *Am Heart J.* 258, 2023, 27-37.
4. Hubková, B., Birková, A., Mašlanková, J. et al.: Determination of HDL-cholesterol subfractions in ischemic heart disease. *Ateroskleróza.* 26, 2022, (1-2):1630-637.
5. Im, S., Lee, Y., Kim, S.H. et al.: Impact of Perioperative High-Intensity Statin Use on New-Onset Atrial Fibrillation After Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg Short Rep.* 3, 2025, (2):519-23.
6. Kyto, V., Rautava, P., Tornio, A.: Initial statin dose after myocardial infarction and long-term cardiovascular outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 9, 2023, (2):156-164.
7. Lefeber, G., Dautzenberg, L., Knol, W. et al.: Association between perioperative statin treatment and short-term clinical outcomes following transcatheter aortic valve implantation: a retrospective cohort study. *Open Heart.* 10, 2023, (2):e002348.
8. Pan, E., Nielsen, S.J., Landenhed-Smith, M. et al.: Statin treatment after surgical aortic valve replacement for aortic stenosis is associated with better long-term outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 65, 2024, (2):e007.
9. Peri-Okonny, P.A., Liu, Y., Malaisrie, S.C. et al.: Association of Statin Use and Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc.* 8, 2019, (8):e011529.
10. Praz, F., Borger, M.A., Lanz, J. et al.: 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2025 Aug 29:ehaf194. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf194.
11. Pullan, M., Chalmers, J., Mediratta, N., et al.: Statins and long-term survival after isolated valve surgery: the importance of valve type, position and procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 45, 2014, (3):419-24.
12. Rossebo, A.B., Pedersen, T.R., Boman, K. et al.: Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 359, 2008, (13):1343-356.
13. Ruscica, M., Ferri, N., Banach, M. et al.: Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovasc Res.* 118, 2023, (17):3288-3304.
14. Toporcer, T., Homola, M., Beres, A. et al.: Short-Term Outcomes of Partial Upper Ministernotomy for Aortic Valve Replacement Within the Learning Curve Context. *J Cardiovasc Dev Dis.* 12, 2025, (7):254.
15. Torngren, C., Jonsson, K., Hansson, E.C., et al.: Medical therapy after surgical aortic valve replacement for aortic regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 63, 2023, (5):ezad042.
16. Velho, T.R., Pereira, R.M., Fernandes, F. et al.: Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration: a Review from a Basic Science Perspective. *Braz J Cardiovasc Surg.* 37, 2022, (2):239-250.
17. Yashima, F., Hara, M., Inohara, T. et al.: Statin therapy for patients with aortic stenosis who underwent transcatheter aortic valve implantation: a report from a Japanese multicentre registry. *BMJ Open.* 11, 2021, (6):e044319. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044319.

THE EFFECT OF PREOPERATIVE STATIN USE ON LONG-TERM SURVIVAL AFTER AORTIC VALVE REPLACEMENT

Toporcer T., Bereš A., Homola M., Trebišovský M., Petrášová D., Čobejová J., Radóty D., Kolesár A., Lukačín Š.

Background Aortic valve replacement (AVR) for aortic stenosis (AoS) is the most common cardiac surgical procedure on heart valves in developed countries.

Aim The aim of this study was to evaluate whether statin use at the time of aortic valve replacement affects long-term patient survival in our conditions.

Materials and Methods A retrospective study included 811 patients who underwent isolated AVR for AoS between 2005 and 2016. Patient survival was assessed depending on preoperative statin use. Subsequently, propensity score matching (PSM) was performed based on patient age and history of ischemic heart disease. The matched groups (1:1, n = 680) were re-evaluated using Kaplan–Meier analysis and Cox regression.

Results While in the unmatched groups, a statistically non-significant better survival was observed in patients not using statins ($p = 0.099$), after applying PSM, no difference in patient survival was found ($p = 0.461$). The group of patients using statins was slightly favored in terms of survival, but the difference was not statistically significant.

Conclusion In conclusion, we can state that statin use at the time of aortic valve replacement for aortic stenosis does not lead to a statistically significant improvement in patient survival after surgery. However, statin use is associated with a higher incidence of comorbidities, which negatively affect survival.

Key words: Aortic Valve Replacement, Aortic Valve Stenosis, Statins, Survival

Autori prehlasujú, že žiadny z autorov nemá potencionálny konflikt záujmov.

Korešpondujúci autor
MUDr. Štefan Lukačín PhD., MHA.
Klinika srdcovej chirurgie VÚSCH a.s.
Ondavská 8, 04011 Košice
E-mail: slukacin@vuschi.sk