

Medikamentózní léčba při koincidenci chlopenní vady a arteriální hypertenze

Zdeněk Monhart¹, Václav Monhart²

¹Interní oddělení, Nemocnice Znojmo

²Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Kauzální léčba chlopenních vad je doménou kardiochirurgie. Řada pacientů se srdeční vadou současně trpí arteriální hypertenzí – může se jednat buď o pacienty s vadou ještě neindikovanou k operaci, nebo o pacienty, u kterých byl zvolen konzervativní postup pro vysoké operační riziko. Při léčbě arteriální hypertenze u těchto pacientů máme často možnost vybrat antihypertenziva s určitou „přidanou hodnotou“ ve smyslu ovlivnění symptomů chlopenní vady a objemů levé komory srdeční. Jedná se především o ACE inhibitory u aortální a mitrální regurgitace. Tato skupina léků již není zakázána ani v léčbě hypertenze u pacientů s aortální stenózou, předpokládaný pozitivní efekt na zpomalení progresu chlopenní vady samotné však prokázán nebyl.

Klíčová slova: chlopenní vady, arteriální hypertenze, medikamentózní léčba, vazodilatační látky.

Medical treatment in coincident valvular heart disease and arterial hypertension

Causal therapy of valvular heart disease falls within the realm of cardiac surgery. A number of patients with valvular heart disease concurrently suffer from arterial hypertension – they are either patients with a defect that has not yet been indicated for surgery or those in whom a conservative approach has been chosen due to high surgical risk. When treating arterial hypertension in these patients, it is often possible to select antihypertensive agents with a certain „added value“ in terms of affecting the symptoms of valvular disease and left ventricular volumes. These include, in particular, ACE inhibitors in aortic and mitral regurgitation. This group of medications is no longer prohibited in treating hypertension in patients with aortic stenosis; however, the presumed positive effect on slowing down the progression of valvular heart disease itself has not been demonstrated.

Key words: valvular heart disease, arterial hypertension, medication treatment, vasodilator agents.

Interv Akut Kardiolog 2011; 10(4): 187–190

Úvod

Kauzálním léčebným postupem u srdečních vad je jejich chirurgická korekce. Existuje však populace pacientů, kteří mají arteriální hypertenzi a současně srdeční vadu, jež dosud nesplňuje indikace k operačnímu řešení. Stejně tak existují pacienti s chlopenní vadou, u kterých již není indikována chirurgická intervence (ať již z důvodu pokročilosti vady nebo vysokého operačního rizika) a kteří jsou současně léčeni pro hypertenzi. Cílem následujícího textu je zhodnotit, zda je přítomnost chlopenní vady u pacienta s hypertenzí důvodem ke specifické volbě antihypertenziv.

Aortální regurgitace

U asymptomatických pacientů s chronickou aortální regurgitací (AR) je doporučován konzervativní postup a chirurgické řešení je indikováno až v případě rozvoje symptomů, dysfunkce levé komory (LK) nebo významné dilatace LK. U těchto pacientů s AR byl studován vliv vazodilatačně působících látek na progresi chlopenní vady (ve smyslu prodloužení doby do nutnosti chirurgického zákroku) a funkce LK. Tato léčba snižuje zátěž LK redukcí regurgitačního objemu. Z vazodilatačních látek byly v této

indikaci studovány blokátory kalciového kanálu, ACE inhibitory (ACE I) a hydralazin. V malé randomizované studii bylo 72 pacientů s asymptomatickou závažnou AR léčeno nifedipinem (2 × 20 mg) nebo placebem. Po 12 měsících došlo ve skupině léčené nifedipinem ke zmenšení objemu a hmotnosti LK a vzestupu ejekční frakce LK (EF LK) (1). Existují i data pro pozitivní efekt nifedipinu u pacientů podstupujících náhradu aortální chlopně z důvodu progresu dysfunkce LK. 134 pacientů léčených nifedipinem již před operací (průměrná doba léčby před operací byla 16 let) mělo po 10 letech od operace signifikantně vyšší EF LK a lepší přežívání než 132 pacientů, kteří tuto léčbu nedostávali (2). V této indikaci byl rovněž hodnocen hydralazin. Jeho efekt byl ve srovnání s placebem studován ve starší práci, která sledovala celkem 80 minimálně symptomatických pacientů se střední až těžkou AR. Po 24 měsících léčby došlo ve skupině aktivně léčené k významnému snížení objemu LK a vzestupu EF LK ve srovnání s placebem (3). ACE I byly v této indikaci též studovány, ať již v porovnání s placebem, nebo s jinou vazodilatační terapií (hydralazinem). Závěry z těchto malých studií nejsou jednoznačné: 12měsíční léčba quinapilem vedla u pacientů s asym-

ptomatickou AR k redukcí objemů hmotnosti LK, v jiné práci tento efekt nebyl prokázán při léčbě captopilem – 6měsíční léčba nevedla ke zmenšení objemů LK (ale ani ke snížení TK) (4, 5). Při srovnání efektu enalaprilu a hydralazinu (76 pacientů dohromady v obou skupinách) došlo k signifikantnímu snížení objemů a hmotnosti LK pouze u pacientů léčených enalapilem (průměrná denní dávka 31 mg) (6). Relativně slibná data z výše uvedených studií byla re-centně zpochybněna výsledkem práce, která hodnotila efekt dlouhodobé léčby pacientů s asymptomatickou AR nifedipinem (2 × 20 mg) nebo enalapilem (20 mg denně) nebo placebem (resp. digoxinem). Pacienti byli sledováni průměrně 7 let. Mezi jednotlivými skupinami nebyl pozorován rozdíl v objemech LK nebo v hodnotě EFLK, ani nutnosti náhrady aortální chlopně v průběhu sledování (7). O prospěchu rutinní léčby všech pacientů s AR výše uvedenými vazodilatačními látkami tedy nemáme dostatek důkazů. Nicméně při koincidenci AR a arteriální hypertenze bychom měli možný pozitivní efekt vazodilatačních látek zohlednit. Platná doporučení Evropské kardiologické společnosti uvádějí, že u pacientů s aortální regurgitací, která dosud nevyžaduje chirurgické

řešení, je léčba hypertenze jednoznačným požadavkem. V tomto případě je doporučována volba vazodilatačně působících látek – tedy ACEI nebo sartany či blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu (8).

Aortální stenóza

Hypertenze u pacientů s aortální stenózou (AS) představuje další faktor, který zvyšuje afterload LK (kromě samotné chlopenní vady), z tohoto důvodu by měla být jistě léčena (9, 10). Arteriální hypertenze dále ovlivňuje hodnocení závažnosti aortální stenózy snížením naměřeného gradientu – v přítomnosti hypertenze je redukován tepový objem a naměřený gradient je nižší než by odpovídalo stupni stenózy (11). Tak jako v případě předchozí vady, i u pacientů s AS jsou některá antihypertenziva více preferována než jiná. Při jejich volbě (v případě ACE I) můžeme zohlednit i jiný než jen antihypertenzní účinek. Proces v cípech aortální chlopně vedoucí k rozvoji AS (ať již u dvojčipé nebo trojčipé chlopně) je podobný aterosklerotickému procesu (12, 13). Z tohoto důvodu byly u pacientů s touto vadou studovány kromě statinů i ACE I v indikaci zabránění či zpomalení progresu vady. Výsledky nejsou jednoznačné, v souhrnu můžeme výsledky několika studií interpretovat tak, že statiny v této indikaci neprokázaly jasný efekt na zpomalení progresu vady (14, 15, 16). Jak jsou na tom ACE inhibitory? Pro podporu jejich účinku na zpomalení progresu vady neexistují data z prospektivních randomizovaných studií. Můžeme brát v úvahu pouze data z malého (123 pacientů) retrospektivního sledování, ve kterém vykazovali pacienti léčení ACE I nižší akumulaci kalcia v aortální chlopni (17). Prospektivní studie, která by prokázala efekt této terapie na zpomalení progresu AS, však chybí. Při volbě antihypertenziva u pacienta s asymptomatickou AS jsou ACE I již považovány za léky bezpečné – při dodržení zásady začínat malými dávkami a pomalu je titrovat (18, 19, 20). Velmi významným pozitivním přínosem léčby ACE I a sartany u pacientů s aortální stenózou je prevence hypertrofie a koncentrické remodelace LK – a touto cestou zlepšení jejich prognózy snížením operační mortality a zlepšením dlouhodobého přežívání po korekci aortální vady (21, 22). Korekce hypertenze je významná i po náhradě chlopně, kdy přispívá k pozitivnímu efektu samotné operace na regresi hypertrofie LK (23). Volba ACE I v léčbě hypertenze (nejen u pacientů s aortální stenózou) též redukuje rozvoj fibrózy myokardu LK (24). Tímto mechanismem mohou snižovat riziko komoro-

vých arytmií. U pacientů se symptomatickou aortální stenózou bychom v terapii hypertenze měli být velmi opatrní při použití diuretik (která mohou redukovat preload) a betablokátorů (snížením kontraktility LK představují jisté riziko jejího objemového přetížení). Malé dávky betablokátorů (BB) jsou indikovány u hypertoniců s minimálně symptomatickou AS, kteří mají fibrilaci síní. U pacientů s významnou AS jsou v léčbě hypertenze nevhodné vazodilatační látky typu hydralazinu a nifedipinu, s dalšími blokátory kalciových kanálů nejsou v této indikaci zkušenosti (25). Pacienti s AS a srdečním selháním by měli být léčeni kombinací diuretik a ACE I – opět je zde zásadou začínat malými dávkami a pomalu je titrovat.

Bikuspidální aortální chlopně

Při léčbě hypertenze u pacientů s bikuspidální aortální chlopní a dilatovaným kořenem aorty bychom v terapii měli zvážit podávání BB (26). Tato léčba je doporučována ke zpomalení progresu dilatace aortálního kořene, která je u těchto pacientů častá, a jako prevence disekce (27). Výjimkou jsou pacienti se závažnou AR, u kterých se obáváme zvětšení regurgitujícího objemu při prodloužení diastoly. O efektu BB na zpomalení progresu dilatace aortálního kořene ale dostupná data pocházejí od pacientů s Marfanovým syndromem a nikoliv od pacientů s bikuspidální aortální chlopní (28). Při kombinaci léčby hypertenze u těchto pacientů je vhodné použít ACE I, protože důkazy o redukcii dilatace kořene aorty u těchto pacientů jsou dostupná též pro perindopril (29). Zatím experimentální data v této indikaci existují také pro losartan, který je též perspektivním lékem v této indikaci (30, 31). Klinický efekt losartanu je v současnosti prověřován v několika probíhajících klinických hodnoceních (32, 33, 34).

Mitrální regurgitace

U pacientů s mitrální regurgitací (MR) byly též zkoušeny vazodilatační látky. Podkladem pro tuto léčbu je skutečnost, že pacienti s těžkou mitrální regurgitací a srdečním selháním vykazují zlepšení stavu po intravenózní léčbě vazodilatacií – otázkou je, zda i dlouhodobé podání těchto léků zlepšuje osud pacientů (35). Efekt captoprilu (2 × 25 mg) ve srovnání s placebem byl hodnocen u 32 asymptomatických pacientů s chronickou MR revmatické etiologie. Po 6měsíční léčbě nebyl mezi oběma skupinami rozdíl ve velikosti LK ani v systolické funkci LK (5). Další práce hodnotila 12měsíční léčbu lisinopilem (průměrná dávka 18 mg) 23

asymptomatických pacientů s primární MR. Opět nedošlo ke změně velikosti LK ani levé síně u léčených pacientů ve srovnání s placebem (i když se zmenšila regurgitační frakce) (36). Efekt léčby ACE I tedy není prokázán pro všechny pacienty s primární MR, proto tato léčba není u asymptomatických pacientů paušálně doporučována (37). Nicméně při volbě antihypertenziva v léčbě hypertenzních pacientů s MR může být volba ACE I optimálním řešením (38). U symptomatických pacientů s MR, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro kardiochirurgický zákrok, je pozitivní efekt vazodilatačních látek prokázán. V případě symptomatické MR bylo prokázáno zlepšení po léčbě ACE I ve studii s quinapilem – 12měsíční terapie dávkou 10–20 mg denně vedla ve srovnání s placebem k signifikantnímu zmenšení objemů LK, zmenšení regurgitační frakce a zlepšení funkčního stavu pacientů (39). U pacientů se symptomatickou sekundární MR při srdečním selhání byl prokázán efekt kombinací lisinoprilu (průměrná dávka 55 mg/den) a isosorbid dinitrátu (průměrná dávka 286 mg/den). Po 12měsíční léčbě došlo ke zlepšení v NYHA třídě a v léčené skupině byl menší počet hospitalizací pro akutní dekompenzaci chronického srdečního selhání (40). U symptomatických pacientů s MR je tedy léčba ACE I doporučena současně s další léčbou srdečního selhávání, které bývá u těchto pacientů přítomno.

Mitrální stenóza

Progrese vady a potíže pacientů s mitrální stenózou (MS) jsou ovlivněny především velikostí mitrálního ústí, srdeční frekvencí a dále rozvojem plicní hypertenze. Tato chlopenní vada „chrání“ LK před objemovým a tlakovým přetížením a možnost ovlivnění MS léčbou arteriální hypertenze je minimální. Samozřejmě by však měla být arteriální hypertenze léčena i u pacientů s MS – pro pozitivní efekt normalizace krevního tlaku obecně. Při volbě antihypertenziva budeme současně zvažovat jeho vliv na srdeční frekvenci, případně možnost ovlivnění přítomné retence tekutin. Betablokátory nebo blokátory kalciového kanálu, které zpomalují srdeční frekvenci, budou vhodnou volbou v případě nutnosti léčby arteriální hypertenze u pacientů s MS – i když mají sinusový rytmus. Jejich podání je vhodné zejména u pacientů s dušností při fyzické aktivitě (41). Efekt betablokátorů v této indikaci je pravděpodobně výhodnější než efekt diltiazemu (42). U pacientů se srdečním selháním a současně přítomnou hypertenzí použijeme diuretika (43).

Závěr

V současnosti neexistují práce, které by jednoznačně dokázaly zlepšení prognózy pacientů s chlopenní vadou medikamentózní terapií ve srovnání s chirurgickou korekcí vady. Nicméně, pokud se u pacienta s chlopenní vadou současně vyskytuje arteriální hypertenze, měli bychom zohlednit možný pozitivní efekt některých skupin léků (především vazodilatačně působících látek). U jednotlivých chlopenních vad existují více či méně doporučená antihypertenziva a při volbě farmakoterapie hypertenze bychom měli tato doporučení respektovat. U pacientů s aortální regurgitací jsou k léčbě hypertenze doporučovány vazodilatačně působící látky – tedy ACEI nebo sartany či blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu. Aortální stenóza dnes již nepředstavuje kontraindikaci použití ACE I v léčbě hypertenze, ACE I a sartany naopak zlepšují vyhlídky pacientů s touto srdeční vadou včetně těch, kteří podstupující náhradu chlopně. ACE I dále používáme při léčbě srdečního selhání u pacientů s touto srdeční vadou. Nicméně nemáme k dispozici data, že by léčba ACE I zpomalovala progresi aortální stenózy. V případě bikuspidální aortální chlopně s dilatovaným kořenem aorty by se v léčbě měly objevit též betablokátory a ACE I nebo sartany. U pacientů s mitrální regurgitací budeme volit v léčbě hypertenze také prioritně ACE I, jejichž pozitivní efekt je prokázán i u nehypertenzních symptomatických pacientů s touto vadou. Pro pacienty s mitrální stenózou, kteří trpí námahovou dušností, využijeme v léčbě hypertenze betablokátory nebo diltiazem, které zpomalením srdeční frekvence přispějí k redukci symptomů.

Literatura

- Scognamiglio R, Fasoli G, Ponchia A, Dalla-Volta S. Long-term nifedipine unloading therapy in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16(2): 424–429.
- Scognamiglio R, Negut C, Palisi M, Fasoli G, Dalla-Volta S. Long-term survival and functional results after aortic valve replacement in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1025–1030.
- Greenberg B, Massie B, Bristow JD, Cheitlin M, Siemieniczuk D, Topic N, Wilson RA, Szlachet C, Thomas D. Long-term vasodilator therapy of chronic aortic insufficiency. A randomized double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Circulation*. 1988; 78(1): 92–103.
- Schön HR, Dorn R, Barthel P, Schömig A. Effects of 12 months quinapril therapy in asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation. *J Heart Valve Dis*. 1994; 3(5): 500–509.
- Wisenbaugh T, Sinovich V, Dullabh A, Sareli P. Six month pilot study of captopril for mildly symptomatic, severe isolated mitral and isolated aortic regurgitation. *J Heart Valve Dis*. 1994; 3(2): 197–204.
- Lin M, Chiang HT, Lin SL, Chang MS, Chiang BN, Kuo HW, Cheitlin MD. Vasodilator therapy in chronic asymptomatic aortic regurgitation: enalapril versus hydralazine therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24(4): 1046–1053.
- Evangelista A, Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Soler Soler J. Long term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 353: 1324–1329.
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230–268.
- Antonini-Canterin F, Huang G, Cervasato E, Faggiano P, Pavan D, Piazza R, Nicolosi GL. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension*. 2003; 41(6): 1268–1272.
- Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, Pibarot P. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(2): 291–298.
- Vahanian A, Otto CM. Risk stratification of patients with aortic stenosis. *Eur. Heart J*, 2010; 31(4): 416–423.
- Pohle K, Mäffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, Achenbach S. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation*. 2001; 104(16): 1927–1932.
- Mohler ER III. Mechanisms of aortic valve calcification. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1396–1402.
- Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA, Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005; 352(23): 2389–2397.
- Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerdts E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R, SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008; 359(13): 1343–1356.
- Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J, ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010; 121(2): 306–314.
- O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, Nasir K, Takasu J, Shavelle DM, Wu AH, Zhao XQ, Budoff MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med* 2005; 165: 858–862.
- Routledge HC, Townend JN. ACE inhibition in aortic stenosis: dangerous medicine or golden opportunity? *J Hum Hypertens*. 2001; 15(10): 659–667.
- O'Brien KD, Zhao XQ, Shavelle DM, Caulfield MT, Letterer RA, Kapadia SR, Probstfield JL, Otto CM. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function. *J Investig Med*. 2004; 52(3): 185–191.
- Chambers J. The left ventricle in aortic stenosis: evidence for the use of ACE inhibitors. *Heart*. 2006; 92(3): 420–423.
- Zybach-Benz RE, Aeschbacher BC, Schwerzmann M. Impact of left ventricular hypertrophy late after aortic valve replacement for aortic stenosis on cardiovascular morbidity and mortality. *Int J Cardiol*. 2006; 109(1): 41–47.
- Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Pellikka PA, Veien K, Andersen LI, Haghfelt T, Møller JE. Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2010; 106(5): 713–719.
- Imanaka K, Kohmoto O, Nishimura S, Yokote Y, Kyo S. Impact of postoperative blood pressure control on regression of left ventricular mass following valve replacement for aortic stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27(6): 994–999.
- Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muiesan ML, Rosei EA, Magrini F, Zanchetti A. Effects of antihypertensive treatment on ultrasound measures of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: results of a randomized trial comparing the angiotensin receptor antagonist, candesartan and the angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril. *J Hypertens*. 2009; 27(3): 626–632.
- Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009; 373(9667): 956–966.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Garra PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, 2006 Writing Committee Members, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008; 118(8): 887–896.
- Ferencik M, Pape LA. Changes in size of ascending aorta and aortic valve function with time in patients with congenitally bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 2003; 92(1): 43–46.
- Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994; 330(19): 1335–1341.
- Ahimastos AA, Aggarwal A, D'Orsa KM, Formosa MF, White AJ, Savarirayan R, Dart AM, Kingwell BA. Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 298(13): 1539–1547.
- Williams A, Davies S, Stuart AG, Wilson DG, Fraser AG. Medical treatment of Marfan syndrome: a time for change. *Heart*. 2008; 94(4): 414–421.
- Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, Holm T, Van Erp C, Loch D, Carlson OD, Griswold BF, Fu Q, De Backer J, Loeys B, Huso DL, McDonnell NB, Van Eyk JE, Dietz HC, GentAC Consortium. Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Circulation*. 2009; 120(6): 526–532.
- Radonic T, de Witte P, Baars MJ, Zwinderman AH, Mulder BJ, Groenink M; COMPARE study group. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi-center randomized controlled COMPARE trial. *Trials*. 2010; 11: 3.
- Detaint D, Aegerter P, Tubach F, Hoffman I, Plauchu H, Dulac Y, Faivre LO, Delrue MA, Collignon P, Odent S, Tchitchinadze M, Bouffard C, Arnoult F, Gautier M, Boileau C, Jondeau G. Rationale and design of a randomized clinical trial (Marfan Sartan) of angiotensin II receptor blocker therapy versus placebo in individuals with Marfan syndrome. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010; 103(5): 317–325.
- Möberg K, De Nobele S, Devos D, Goetghebeur E, Segers P, Trachet B, Vervaeet C, Renard M, Coucke P, Loeys B, De Paepe A, De Backer J. The Ghent Marfan Trial – A randomized, double-blind placebo controlled trial with losartan in Marfan patients treated with β -blockers. *Int J Cardiol*. 2011. [Epub ahead of print].
- Levine HJ, Gaasch WH. Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28(5): 1083–1091.
- Marcotte F, Honos GN, Walling AD, Beauvais D, Blais MJ, Daoust C, Lisbona A, McCans JL. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in mitral regurgitation with normal left ventricular function. *Can J Cardiol*. 1997; 13(5): 479–485.
- Grayburn PA. Vasodilator therapy for chronic aortic and mitral regurgitation. *Am J Med Sci* 2000; 320: 202–208.

38. Iung B, Gohlke-Bärwolf C, Tornos P, Tribouilloy C, Hall R, Butchart E, Vahanian A, Working Group on Valvular Heart Disease. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2002; 23(16): 1253–1266.
39. Schön HR, Schröter G, Barthel P, Schömig A. Quinapril therapy in patients with chronic mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis*. 1994; 3(3): 303–312.
40. Levine AB, Muller C, Levine TB. Effects of high-dose lisinopril-isosorbide dinitrate on severe mitral regurgitation and heart failure remodeling. *Am J Cardiol*. 1998; 82(10): 1299–1301.
41. Bhatia ML, Shrivastava S, Roy SB. Immediate haemodynamic effects of a beta adrenergic blocking agent – propranolol – in mitral stenosis at fixed heart rates. *Br Heart J* 1972; 34: 638–644.
42. Alan S, Ulgen MS, Ozdemir K, Keles T, Toprak N. Reliability and efficacy of metoprolol and diltiazem in patients having mild to moderate mitral stenosis with sinus rhythm. *Angiology* 2002; 53: 575–578.
43. Bruce CJ, Nishimura RA. Newer advances in the diagnosis and treatment of mitral stenosis. *Curr Probl Cardiol*. 1998; 23(3): 125–192.

Článek přijat redakcí: 20. 4. 2011
Článek přijat k publikaci: 26. 5. 2011

MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.

Interní oddělení Nemocnice Znojmo, p. o.

MUDr. J. Janského 11, 669 02 Znojmo

primar.interni@nemzn.cz
