

Farmakoterapie a progrese aortální stenózy

Roman Čerbák

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

Aortální stenóza je nejčastější a nejčastěji operovanou chlopenní vadou. Uvedeny jsou současné možnosti farmakologické léčby a její limitace. Hypolipidemická léčba vady pomocí statinů nesplnila očekávání, velké randomizované studie nezahrnovaly časná stadia vady. Úspěšnost terapie bisfosfonáty zjištěna pouze na retrospektivních studiích. Asociace bisfosfonátů a fibrilace síní nebyla dosud jednoznačně prokázána. Léčení aortální stenózy pomocí inhibitorů konvertujících angiotenzin (ACEi) nemá dosud jednoznačné výsledky a čeká se na nové perspektivní studie. Zánětlivé změny detekovány jak v časných, tak i pozdních stadiích vady. Nalezen dysfunkční protizánětlivý mechanismus aortální stenózy. V současné době neexistuje farmakoterapie vady, která by bránila její progresi. Jediným úspěšným, osvědčeným a doporučeným léčebným postupem je chirurgická náhrada aortální chlopně (AVR) nebo transfemorální (transapikální) implantace bioprotézy (TAVI).

Klíčová slova: aortální stenóza a statiny, aortální stenóza a bisfosfonáty, bisfosfonáty a fibrilace síní, aortální stenóza a ACEi, zánětlivé změny u aortální stenózy, ICAM a VCAM u aortální stenózy, dysfunkční protizánětlivý mechanismus.

Pharmacotherapy and the aortic stenosis progression

Aortic stenosis is the most frequent and the most operated heart valve disease. The current capabilities and limitations of the pharmacological treatment are provided. Hypolipidemic treatment of the disease by means of statins did not fulfill the expectations, the big randomized studies did not include the earliest stages of the disease. The success in treatment by bisphosphonates was found only in retrospective studies. The association of bisphosphonates with atrial fibrillation remains uncertain. The treatment of aortic stenosis by means of inhibitors converting the angiotenzin (ACEi) does not prove definite results and new perspective studies are expected. Inflammatory changes were detected both in early and in late stages of the disease. The dysfunctional anti-inflammatory mechanism of the aortic stenosis was found. Currently there is no pharmacotherapy for the disease which would prevent its progression. The surgical aortic valve replacement (AVR) or transfemoral (transapical) implantation of bioprosthesis (TAVI) are the only successful, validated and recommended treatment procedures.

Key words: statins in aortic stenosis, bisphosphonates in aortic stenosis, bisphosphonates and atrial fibrillation, ACEi in aortic stenosis, inflammatory changes in aortic stenosis, ICAM and VCAM and aortic stenosis, dysfunctional mechanisms of anti-inflammation.

Interv Akut Kardiolog 2011; 10(5–6): 240–244

Kalcifikovaná aortální stenóza je nejčastější chlopenní vadou i vadou nejčastěji operovanou. Zatímco přesné údaje o prevalenci choroby chybí, protože není povinná registrace všech vad, jsou poměrně detailně známy údaje o operacích chlopenních vad. Obrázek 1 ukazuje zvyšující se počet nemocných, operovaných na chlopenní vadu na našem pracovišti Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně. Obrázek 2 ukazuje podíl jednotlivých vad. Počet

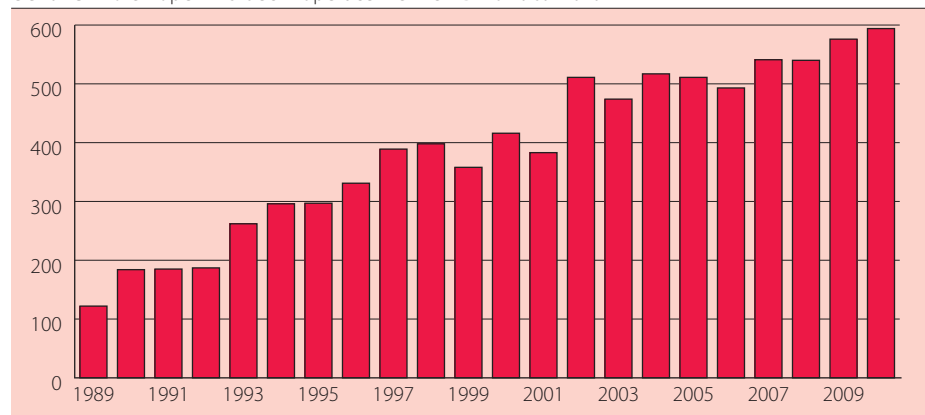
nemocných s aortální stenózou se zvyšuje, je-li současně přítomná ischemická choroba srdeční (obrázek 3). A na obrázku 4 je patrný podíl operovaných nemocných, starších více než 70 let.

Kalcifikovaná aortální stenóza byla dlouhá léta považována za degenerativní onemocnění typu „wear and tear“, které vzniká v důsledku dlouholeté namáhavé práce s vysokými tlaky (1). Tomu odpovídal i věk nemocných: výskyt vady se zřetelně zvyšuje se stářím pacientů (2).

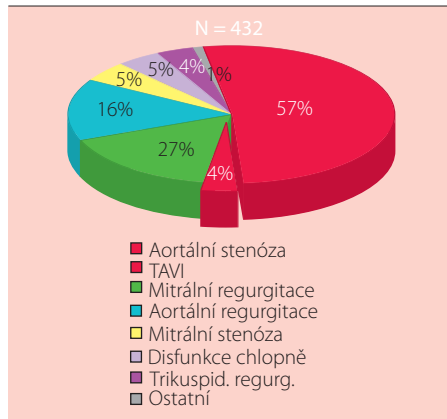
V roce 1996 známý italský kardiolog P. Faggiano publikoval jednoznačný názor, že aortální kalcifikovaná stenóza ve stáří není degenerativním (a tedy neléčitelným onemocněním), ale aktivním procesem, který vyžaduje aktivní terapeutický přístup (3).

V té době už byly známy informace, že aortální stenóza má možné i jiné příčiny, než je stárnutí populace. Například Stewart BF se spolupracovníky uvádí, že aortální stenóza je proces související s aterosklerózou (4). Množily se také údaje, že aortální stenóza je způsobena chronickým zánětem a že kalcifikace aortální chlopně je aktivně regulovaný děj (5). V roce 1996 byly publikovány první výsledky studie 4S (Scandinavian Simvastatin Survived Study, zahrnující 4 444 pacientů), které prokázaly na velkém souboru nemocných bezpečné podávání simvastatinu a dobré výsledky ve snižování nejen hladiny cholesterolu, ale i redukci kardiovaskulárních příhod. I když léčba aortální stenózy statinem nebyla cílem výzkumu, vzbudily výsledky studie velké naděje také v možném pozitivním účinku ve zpomalení progrese vady (6).

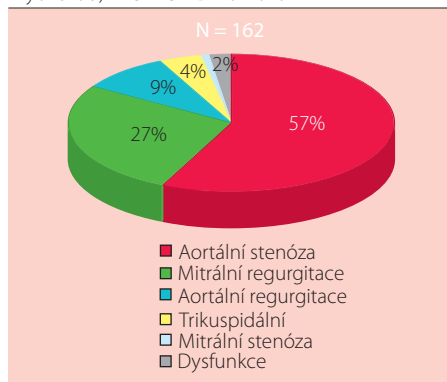
Obrázek 1. Chlopenní srdeční operace - CKTCH Brno 1989-2010



Obrázek 2. Operace chlopněních srdečních vad – CKTCH Brno 2010



Obrázek 3. Typ chlopnění vady při kombinovaných výkonech (operace chlopně + revaskularizace myokardu) – CKTCH Brno 2010



Aortální stenóza je třetím nejčastějším kardiiovaskulárním onemocněním (systémová hypertenze, chronická ischemická choroba srdeční, aortální stenóza) a dlouho existovalo poměrně málo informací o jeho etiopatogeneze. V posledních letech je sice patrný zřetelný pokrok v poznání aortální stenózy (7), nicméně ještě v minulém roce si Poggio stěžoval, že navzdory vysoké prevalenci nemoci a její mortalitě jsou naše znalosti o příčinách nemoci velmi malé (8).

Souhrnný obraz o současných znalostech problematiky podává v roce 2009 Parolari (9). Uvádí, že vznik i další vývoj aortální stenózy je vyvolán aktivními biologickými procesy, sklá-

dajících se z aktivovaných zánětlivých buněk, depozit lipidů, remodelace extracelulární matrix a z přítomnosti kalcifikovaných nodulů i kostní tkáně v cípech chlopně (9).

Tyto patofyziologické změny, podobné u koronární tepenné nemoci, vedly už koncem minulého století k pokusům léčit aortální stenózu statiny. První malé retrospektivní studie poskytovaly nadějně výsledky; statiny zpomalovaly progresi vady (10, 11, 12). Již v roce 2002 však požaduje Pearlman nutnost velké randomizované a prospektivní studie, která by jednoznačně prokázala dobrý efekt statinů (13). Nikdo nepochyboval o tom, že tato velká studie jednoznačně potvrdí indikaci statinů u nerekvematické degenerativní kalcifikované aortální stenózy.

Jak známo, tyto naděje nebyly potvrzeny. Skotská studie SALTIRE (14), kanadská ASTRONOMER (15) i velká evropská SEAS (16) vykazovaly zřetelné snížení hodnot cholesterolu i nižší výskyt kardiiovaskulárních příhod, nikoliv však ovlivnění progresu vady, a to dokonce ani ve skupině s nejmírnějším stupněm aortální stenózy.

Bylo to velké zklamání. Objevili se však mnozí obhájcí podávání statinů u degenerativní aortální stenózy, kteří zpochybňovali negativní výsledky těchto studií. Tak například Miller uvedl experimentální studii u hypercholesterolemických myši, u nichž snížení hladiny plazmatického cholesterolu zastavilo progresi aortální stenózy (17). Helske vidí světlo na konci tunelu v časnějším podávání statinů u aortální stenózy (18). A Parolari upozornil, že etiologie vady je multifaktoriální a že multifaktoriální musí být i terapie. Stejně jako Helske také uvádí, že léčba musí být započata v nejčasnějších stadiích nemoci; žádná z výše uvedených randomizovaných studií tomuto požadavku neodpovídala (8).

Jinou cestou možného potvrzení vhodnosti statinů u aortální stenózy se vydali holandští autoři van der Linde a spolupracovníci (19). Předpokládali, že terapie statiny u mladších ne-

mocných s vrozenou aortální stenózou by mohla být účinnější než u degenerovaných kalcifikovaných chlopní pacientů staršího věku, protože cípy jsou méně kalcifikované. Neprokázali však, že by rosuvastatin v dávce 10 mg denně zpomaloval progresi aortální stenózy u mladých dospělých asymptomatických nemocných. Zjistili však, že tento statin zastavuje zvyšování hodnot natriuretického peptidu NT-proBNP, což by mohlo znamenat možný pozitivní efekt statinů na srdeční funkci u těchto nemocných.

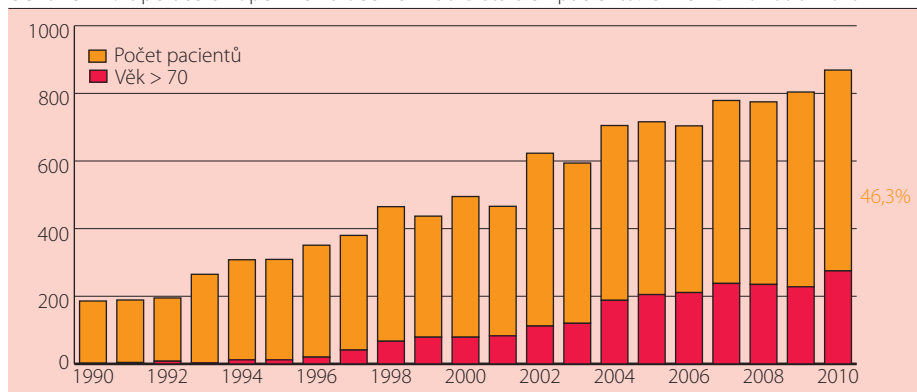
V současné době není aortální stenóza indikována k farmakoterapii statiny. Z výše uvedených důvodů se však zdá být vhodné podávat je u této vady, pokud je přítomna jiná indikace (dyslipidemie). Jen tak bude možný záchyt nejčasnějších stadií aortální stenózy, jak doporučuje Parolari (8).

Druhým možným farmakologickým ovlivněním aortální stenózy je terapie bisfosfonáty. Na tuto možnost upozornili již dříve kalcifikace aortální stenózy, které jsou na rozdíl od podobné koronární tepenné nemoci u této vady přítomné vždy. Nové poznatky podporují hypotézu, že degenerativní kalcifikovaná aortální stenóza je výsledkem aktivní kostní formace v cípech, ke které vede zejména remodelace extracelulární matrix, angioneogeneze, zánět a osteoblast-like diferenciace; přítomnost ektopických osteoblast-like buněk, které vykazují rozdílnou funkci od osteoblastů skeletu (20). Němečtí autoři z Heidelbergu upozorňují, že v oblastech kalcifikací aortální chlopně jsou zřetelné infiltrace leukocytů a v nadměrném množství je také přítomen prozánětlivý cytokinin tumor necrosis faktor alfa (21).

V roce 2009 podává A. H. Skolnick zprávu, že snížení kostní denzity je provázáno zvýšenou progresí aortální stenózy a lze tedy předpokládat, že léčení osteoporózy by mohlo znamenat zpomalenou progresi kalcifikované aortální stenózy. Ve své retrospektivní studii sledoval nemocné s aortální stenózou, kteří byli vyšetřeni echokardiograficky a léčení pro osteoporózu. Zjistil, že při této terapii (bisfosfonáty, kalcitonin, modulátory receptorů estrogenu) se zmenšila plocha aortálního ústí pouze o $-0,10 \pm 0,18 \text{ cm}^2/\text{rok}$, bez této léčby pak až o $-0,22 \pm 0,22 \text{ cm}^2/\text{rok}$ ($p=0,025$). Průměrná doba sledování byla $2,4 \pm 1,0$ rok (22).

V roce 2010 prokázala Štěrbáková se spoluautory zpomalení progresu kalcifikované aortální stenózy u nemocných, kteří byli současně léčeni bisfosfonáty pro osteoporózu. I v tomto případě se jednalo o pilotní retrospektivní studii u vady mírného stupně. Střední tlakový gradient levá

Obrázek 4. Operace chlopněních srdečních vad u starších pacientů. CKTCH Brno 1990–2010



komora/aorta měřený echokardiograficky byl identický u obou skupin na začátku studie, pak zjištěn statisticky nižší při terapii osteoporózy ($-0,1 \pm 3,3$ mm Hg/rok), než u nemocných bez této léčby ($-2,8 \pm 3,3$ mm Hg/rok; $p=0,002$) (23).

V letošním roce také A. L. Inasimuthu s W. E. Katzem zjistili, že bisfosfonáty prokazují u nemocných s aortální stenózou dokonce rozšíření aortálního ústí ($+0,1$ cm²) proti skupině nemocných s aortální stenózou, ale bez terapie osteoporózy, ve které pacienti vykazovali zhoršení ($-0,2$ cm²; $p=0,001$) (24).

Příznivý účinek bisfosfonátů na možné zpomalení progresu aortální stenózy vedl k bližšímu zkoumání mechanismu účinku těchto léků. Vliv bisfosfonátů se uskutečňuje v cyklu metabolismu a homeostázy kostí. Jak známo, tvorba kostí je podporována osteoblasty a její destrukce osteoklasty. Bisfosfonáty inhibují digesci kostí stimulací osteoklastů k apoptóze, čímž je zpomalována ztráta kostní tkáně. Tento příznivý účinek léku však vysvětluje i jeho možné nepříznivé účinky, a to obzvláště v kardiovaskulární oblasti. Ve studii Horizon Pivotal Fracture Trial byl popsán častější výskyt vzniku závažné fibrilace síní. Autoři sledovali 3 889 žen v průměrném věku 73 let, které byly léčeny pro postmenopauzální osteoporózu infuzí zolendronátu a 3 876 žen odpovídajícího věku, které dostávaly placebo. Zatímco bisfosfonát během 36 měsíců zřetelně zlepšil stav osteoporózy, objevila se v této skupině nemocných častěji fibrilace síní na hladině statisticky významné (50 nemocných versus 20), ($P<0,001$) (25).

Publikace v následujících letech nepřinesly jednoznačné potvrzení tohoto nálezu. Zatímco americká práce ze Seattlu z následujícího roku přináší potvrzení zvýšeného výskytu fibrilace síní při terapii bisfosfonáty (alendronát) na statistické hladině $P=0,03$ (26), nenachází dánská práce z Aarhusu (27) žádný důkaz pro zvýšené riziko podávání bisfosfonátů a výskytu fibrilace síní. Japonská studie z Tajvanu sice nenachází na velké sestavě 27 257 žen s osteoporózou (21 037 léčených alendronátem a 6 220 léčených raloxifenem) zvýšený výskyt fibrilace síní při podávání bisfosfonátu, avšak zvýšený výskyt akutních infarktů myokardu u pacientek, které užívaly lék déle než 1 rok a měly kardiovaskulární příhody v anamnéze. Autoři proto doporučují, aby těmto nemocným nebyly bisfosfonáty podávány (28).

Příčina vzniku fibrilace síní u nemocných, léčených bisfosfonáty, není dosud známa. Bylo publikováno několik možných vysvětlení, jakými dochází ke zvýšené pohotovosti srdce ke vzniku fibrilace síní. Bisfosfonáty ovlivňují metabolismus

kalcia a v důsledku toho alterované intrakardiální elektrolyty, mající vliv na vodivost myokardu, mění pohotovost k srdečním arytmiím (29). Kemeny-Suss potvrzuje, že dlouhodobá expozice síňových kardiomyocytů zvýšeným hodnotám hladiny kalcia může vyvolat samostimulační chování srdečních buněk, podobné pace-makeru a může způsobit fibrilaci síní (30).

Všichni autoři se však shodují, že příznivý efekt bisfosfonátů na zastavení progresu osteoporózy je natolik výrazný, že by obava ze vzniku fibrilace neměla blokovat jejich podání v léčbě nemoci.

Všechny studie s terapií osteoporózy bisfosfonáty u nemocných s kalcifikovanou aortální stenózou byly retrospektivní. Proto nejsou zatím indikované pro rutinní farmakoterapii kalcifikované aortální stenózy. Vyšší frekvence fibrilace síní se nemusíme při dodržování výše uvedených kautel obávat. Stejně jako u terapie aortální stenózy statiny i zde platí, že bisfosfonáty by měly být podávány ve velmi častém stadiu vady (9).

V souvislosti s metabolismem kalcia a progresí aortální stenózy je zajímavá práce K. Linhartové a spoluautorů. Ve své studii 101 konsekutivních nemocných s aortální sklerózou (střední gradient LK/Ao ≤ 10 mm Hg) a 122 konsekutivních nemocných s aortální stenózou (střední gradient ≥ 30 mm Hg) sledovala hladiny parathormonu a vitaminu D. Obě skupiny aortálního chlopenního postižení byly provázeny i koronární tepennou nemocí. Nemocní s aortální stenózou měli vyšší hladinu sérového parathormonu ($51,4 \pm 39 - 70$ pg/ml), než nemocní s aortální sklerózou ($37,4 \pm 28 - 50$ pg/ml); ($p<0,001$). Naopak měli nižší hladinu vitaminu D ($32,01 - 25 - 40$ versus $35,8 \pm 27 - 55$ nmol/l; $p=0,003$). Protože paratyreoidální hormon i vitamin D jsou hlavními regulátory vápníkového poolu, ukazuje tato skutečnost na další možnost farmakoterapeutického ovlivnění aortální stenózy (25).

Na přítomnost a progresi kalcifikací v cípech aortální chlopně se také zaměřila studie Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) ve velkém počtu probandů. Na sestavě 5 880 nemocných (ve věku 45 až 84 let), kteří byli opakovaně vyšetřeni počítačovou tomografií (průměrná doba sledování $2,4 \pm 0,9$ let), bylo zjištěno, že rizikové faktory vzniku či progresu kalcifikací chlopně představoval věk, mužské pohlaví, body mass index, současné kouření, hypolipidemika a antihypertenziva (26).

V této souvislosti je třeba zmínit ještě jednu publikaci. Pochází ze Spojených států a pojednává o možném dvojím účinku bisfosfonátu. Autoři upozorňují na bisfosfonáty obsahující

dusík ve svém řetězci (nitrogen-containing bisphosphonates: NCBPs), kterými jsou ibandronát, alendronát, risendronát a zoledronát. Tyto bisfosfonáty inhibují syntézu farnesyl pyrofosfátu, důležitého enzymu v metabolismu mevalonátu. Tato blokáda vede k podobným účinkům, které jsou patrné při léčbě statiny. Autoři uvádějí, že další studie NCBPs budou nezbytné k určení, zda možné příznivé účinky těchto léků na aortální chlopně jsou primární v důsledku podobnosti účinku statinu, nebo sekundární, v důsledku vlivu na kostní metabolismus. Stejně důležité je i zjištění, zda tato možná duální terapie statiny a nitrogen-bisfosfonáty může synergicky ovlivňovat průběh aortální chlopenní vady (27).

Třetí skupinu uvažované farmakoterapie tvoří inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi). Výsledky použití ACEi u aortální stenózy nejsou jednoznačné. Je známá práce Rosenheka z roku 2004 (28), ve které upozorňuje, že statiny, nikoliv inhibitory angiotenzin konvertující enzym, zpomalují progresi aortální stenózy. Sledoval skupinu 211 konsekutivních nemocných (věk 70 ± 10 let, z toho 104 žen) s aortální stenózou (AVA $0,84 \pm 0,23$ cm²), bez jiné signifikantní chlopenní vady. Tito nemocní byli vyšetřeni v letech 2000–2002. Bylo jim provedeno echokardiografické vyšetření v rozmezí minimálně 6 měsíců. 102 nemocní bylo léčeno pomocí ACEi, 50 nemocných dostávalo statin a 32 nemocných oba léky. ACEi nezpomalovaly progresi aortální stenózy, nicméně statiny signifikantně redukovaly hemodynamickou progresi vady. Autoři dodávají, že tento účinek léků nemusí být způsoben jen snižováním hladiny cholesterolu (28).

Na rozdíl od Rosenheka již v roce 2005 doporučuje O'Brien podávání ACEi, které snižují obsah kalcia u nemocných s aortální stenózou. Pomocí počítačové tomografie zjišťoval obsah kalcia u nemocných používajících ACEi ($N=43$) a u nemocných bez této terapie ($N=80$). Interval mezi jednotlivými CT vyšetřeními byl $2,5 \pm 1$ rok. Tato retrospektivní studie našla signifikantní snížení obsahu kalcia u nemocných užívajících ACEi ($p=0,01$). Autoři uvádějí, že i když výsledky jsou povzbuzivé, jsou pro tuto indikaci nutné další studie (29). Davicevič se spoluautory uvádí, že obezřetné podávání ACEi u nemocných s aortální stenózou a současnou hypertenzí, koronární nemocí, či srdečním selháním, je možné, nutné je však vyčkat na výsledky velkých klinických studií (30).

Zcela v soulasu s ním uvádí i S. Nathaniel v roce 2010 v článku nazvaném Aortic stenosis: An update, publikovaném v červnu minulého roku v Journal of Cardiology, že do současné

doby nebyla provedena žádná randomizovaná studie, která by potvrdila léčebný efekt ACEi u aortální stenózy (31).

Čtvrtou skupinu možné farmakoterapie aortální stenózy tvoří opakovaně zmiňované zánětlivé změny stojící na počátku onemocnění degenerativní aortální stenózou.

Na zvýšenou hladinu rozpustných adhezivních molekul, které jsou obvykle přítomné u různých onemocnění zánětlivé a imunologické etiologie, upozornili u aortální stenózy již v roce 1997 autoři z Irska. Nalezli zvýšené hodnoty ICAM-1, VCAM-1 a E-selectinu u nemocných s neregulovanou aortální stenózou; tyto poznatky by podle jejich názoru mohly podporovat hypotézu, že zánět může hrát významnou roli v patogenezi onemocnění, které je obecně považováno za degenerativní (32). Hladinou vaskulárních adhezivních molekul (VCAM-1) u nemocných s degenerativním onemocněním aortální chlopně a spolupřítomnou koronární stenózou se zabývala K. Linhartová a spol. Výzkum provedla na 223 konsekutivních nemocných: 122 s aortální stenózou a 101 s aortální sklerózou. Cílem studie bylo zjištění úlohy biomarkerů pro možnou novelizaci medikamentózní terapie aortální stenózy. Zjistila, že u nemocných se středně závažnou až závažnou aortální stenózou a spolupřítomnou koronární tepennou nemocí jsou vyšší hodnoty sérové hladiny VCAM-1 a naopak nižší hladiny ICAM ve srovnání s nemocnými s aortální sklerózou ($p < 0,001$). Vyslovila hypotézu, že VCAM-1 může být známkou zvýšené aktivity neovaskularizace, důležitého patogenetického faktoru, dokonce i v pozdních stádiích vady. Tato skutečnost může pomoci definovat nový cíl léčby ke zpomalení progresu aortální stenózy (33).

Pokud se týká medikamentózní terapie těchto blíže nespecifikovaných zánětlivých změn, existuje ojedinělá zpráva M. Tahira a spol. z Irska, která uvádí, že suplementace vitaminu E a vitaminu C má mírný protizánětlivý efekt u chronické degenerativní aortální stenózy. Vyšetřil 100 nemocných s asymptomatickou nebo mírně symptomatickou stenózou, kteří byli rozděleni na tři skupiny: 41 nemocných užívalo vitamin E (400 IU) a vitamin C (1 000 mg) denně, 39 nemocných pouze vitamin C 1 000 mg denně a 20 nemocných tvořilo kontrolní skupinu. U nemocných byla vyšetřena hladina adhezivních molekul ICAM-1 a VCAM-1 na začátku studie a 6 měsíců po zahájení suplementace. Ve skupině nemocných s E a C vitaminem byla patrná redukce hladiny ICAM (298 ± 12 na 272 ± 12 ng/ml za 6 měsíců; $p = 0,0015$) s návratem k základní

hladině po ukončení terapie. Všechny zánětlivé markery zůstaly nezměněny u kontrolní skupiny. Klinický význam tohoto pozorování vyžaduje podle autorů další objasnění (34).

Tato část medikamentózní léčby vady, spočívající na biomarkery zánětu, nepřináší žádné nové informace o možné farmakoterapii vady. Nepočítáme-li vitaminovou suplementaci, která však od roku 2005 nenalezla pokračování, i když autoři požadovali další potvrzení terapie, která se jim osvědčila.

Zajímavou informaci přinesli v letošním roce lékaři z Univerzity v Coloradu. V experimentální práci při posouzení excidovaných stenotických cípů aortální stenózy při náhradě aortální chlopně a normálních cípů explantovaného srdce při srdeční transplantaci, vyslovili názor, že stenotické aortální chlopně mají dysfunkční protizánětlivý mechanismus. Aortální stenóza je zánětlivé onemocnění, které je provázáno zvýšenou tkáňovou hladinou Interleukinu-1 beta v důsledku deficitu antagonisty receptoru Interleukinu-1. Interleukin je klíčová molekula imunitního systému. V cípech normální chlopně byly zjištěny tyto antagonisté receptoru naopak ve zvýšeném množství. Tyto rozdíly byly způsobené rozdílnou produkcí tohoto antagonisty intersticiálními buňkami chlopně; byla menší u stenotických cípů, než u cípů normálních. Autoři uzavírají, že protizánětlivé mechanismy u aortální stenózy, zprostředkované antagonisty receptoru Interleukin-1, jsou dysfunkční a mohou přispívat k patogenezi vady (35).

Intersticiální buňky aortální chlopně dokážou detekovat široký rozsah bakteriálních a virových infekcí prostřednictvím toll-like receptorů (TLRs), objevených v roce 1985 (36). Tyto receptory jsou jedním z klíčových obranných mechanismů (37, 38). Jsou-li intersticiální buňky aortální chlopně exponované virové a bakteriální infekci G-neg bakteriemi, vyvolávají prostřednictvím TLRs dlouhotrvající prozánětlivou a pro-osteogenetickou odpověď, která může být relevantní a důležitá pro patogenezi degenerativní aortální stenózy (39).

Závěr

Současný přehled farmakoterapie aortální stenózy neuvádí žádnou vyzkoušenou a doporučenou medikamentózní terapii. Některé ze způsobů léčby, které se zdály být jisté ve zpomalení progresu vady (statiny), nebyly potvrzeny velkými randomizovanými studiemi. Řada autorů se shoduje v názoru, že aortální stenózu je třeba léčit v časnějších stádiích nemoci. Nadějnou farmakoterapii představuje možná léčba osteoporózy a aortální stenózy bisfosfo-

náty. I když v některých studiích byl zjištěn vyšší výskyt fibrilace síní, výsledky nejsou konzistentní a většina autorů v indikovaných případech jejich použití doporučuje. Dosavadní studie slibují možný léčebný efekt v budoucnosti, jsou však retrospektivní; očekává se proto velká randomizovaná studie. Stejně jako u statinů je i zde nutné podání v časném období vady. Třetí možnou medikamentózní léčbu aortální stenózy představují inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEi). První obavy z použití ACEi u aortální stenózy pro možný kolaps kardiovaskulárního aparátu v důsledku periferní vazodilatace, se nepotvrdily. Nepotvrdily se bohužel ani pozitivní zprávy o úspěšné terapii aortální stenózy pomocí ACEi, doposud však není jednotný názor na tuto farmakoterapii.

Zajímavý pohled na možný vliv zánětlivých změn na vznik i progresi aortální stenózy nabízí řada publikací. Některé z nich se zabývají nálezem adhezivních molekul u této vady a dokladují přítomnost zánětu nejen v počáteční fázi, ale i v pozdních stádiích aortální stenózy. Bohužel však pouze jedna z těchto prací použila v terapii s úspěchem vitaminovou substituci pro snížení VCAM i ICAM, v závěru pak uvádí, že výsledky jejich výzkumu musí být ještě potvrzeny. Doposud nebyly. Za závažný poznatek považují zjištění, že nemocní s aortální stenózou mají možný dysfunkční protizánětlivý mechanismus. Je to informace z letošního roku a nebyla dosud potvrzena.

K současnému datu nebyla dokumentována žádná farmakoterapie, která by zpomalila progresi aortální stenózy.

Jedinou doporučenou terapií hemodynamicky závažné aortální stenózy je v současné době chirurgická náhrada aortální chlopně nebo katetrizační implantace aortální bioprotézy.

Tento přehled farmakoterapie nelze uzavřít jinak, než souhlasit s Nathanielem (25), že se těšíme na čas, kdy bude k dispozici farmakologická léčba aortální stenózy.

Literatura

1. Mookadam F, Jalal U, Wilansky S. Aortic valve disease: preventable or inevitable? *Future Cardiol* 2010; 6(6): 777–783.
2. Sell S, Scully RE. Aging changes in the aortic and mitral valves. Histologic and histochemical studies with observations on the pathogenesis of calcific aortic stenosis and calcification of the mitral annulus. *Am J Pathol*. 1965; 46: 345–365.
3. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J*. 1996; 132: 408–417.
4. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29(3): 630–634.
5. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995; 92(8): 2163–2168.

6. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med.* 1996; 156(18): 2085–2092.
7. Nathaniel S, Saligram S, Innasimuthu AI. Aortic stenosis: An update. *J Cardiol.* 2010; 2(6): 135–139.
8. Poggio P, Grau JB, Field BC, et al. *J Cell Physiol* 2010 Osteopontin controls endothelial cell migration in vitro and in excised human valvular tissue from patients with Calcific Aortic Stenosis and controls *J Cell Physiol* 2010, Epub ahead.
9. Parolari A, Loardi C, Mussoni L, et al. Nonrheumatic calcific aortic stenosis: an overview from basic science to pharmacological prevention *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 35(3): 493–504.
10. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001; 104(18): 2205–2209.
11. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Cardiol* 2002; 40(10): 1723–1730.
12. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Cardiol* 2007; 49: 554–561.
13. Pearlman AS. Medical treatment of aortic stenosis: promising, or wishful thinking? *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(10): 1731–1734.
14. 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; 362(23): 2389–2397.
15. 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.
16. Gerds E, Rossebo AB, Pedersen TR, et al. Impact of baseline severity of aortic valve stenosis on effect of intensive lipid lowering therapy (from the SEAS study). *Am J Cardiol.* 2010; 106(11): 1634–1639.
17. Miller JD, Weiss RM, Serrano KM. Lowering plasma cholesterol levels halts progression of aortic valve disease in mice. *Circulation.* 2009; 119(20): 2693–2701.
18. Helske S, Otto CM. Lipid lowering in aortic stenosis: still some light at the end of the tunnel? *Circulation.* 2009; 119(20): 2653–2655.
19. Van der Linde D, Yap SC, van Dijk AP, et al. Effects of Rosuvastatin on Progression of Stenosis in Adult Patients With Congenital Aortic Stenosis (PROCAS Trial). *Am J Cardiol.* 2011. [Epub ahead of print].
20. Yetkin E, Waltenberger J. Molecular and cellular mechanisms of aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2009; 135(1): 4–13.
21. Kaden JJ, Kiliç R, Sarikoç A, et al. Tumor necrosis factor alpha promotes an osteoblast-like phenotype in human aortic valve myofibroblasts: a potential regulatory mechanism of valvular calcification. *Int J Mol Med.* 2005; 16(5): 869–872.
22. Skolnick AH, Osranek M, Formica P, Kronzon I. Osteoporosis treatment and progression of aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2009; 104(1): 122–124.
23. Sterbakova G, Vyskocil V, Linhartova K, et al. Bisphosphonates in calcific aortic stenosis: association with slower progression in mild disease—a pilot retrospective study. *Cardiology.* 2010; 117(3): 184–189.
24. Innasimuthu AL, Katz WE. Effect of bisphosphonates on the progression of degenerative aortic stenosis. *Echocardiography.* 2011; 28(1): 1–7.
25. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
26. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008; 168(8): 826–831.
27. Sorensen HT, Christensen S, Mehner F. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336(7648): 813–816.
28. Huang WF, Tsai YW, Wen YW, et al. Osteoporosis treatment and atrial fibrillation: alendronate versus raloxifene. *Menopause* 2010; 17(1): 57–63.
29. Howard PA, Barnes BJ, Vacek JL, et al. Impact of bisphosphonates on the risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drug* 2010; 10(6): 359–367.
30. Kemeny-Suss N, Kasneci A, Rivas D, et al. Alendronate effects calcium dynamics in cardiomyocytes in vitro. *Vascular Pharmacol* 2009; 51(5–6): 350–358.
31. Linhartová K, Veselka J, Sterbáková G, et al. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. *Circ J.* 2008; 72(2): 245–250.
32. Owens DS, Katz R, Takasu J. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol.* 2010; 105(5): 701–708.
33. Elmariah S, Rajamannan NM. Medical therapy for calcific aortic stenosis: the use of bisphosphonates. *Cardiology.* 2010; 117(3): 229–230.
34. Rosenhek R, Rader F, Loho N. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110(10): 1291–1295.
35. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium *Arch Intern Med.* 2005; 165(8): 858–862.
36. Davicević Z, Tavciovski D, Matunović R. Medical treatments in aortic stenosis: role of statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Med Pregl.* 2010; 63(1–2): 82–85.
37. Nathaniel S, Saligram S, Innasimuthu AL. Aortic Stenosis: An update. *J Cardiol* 2010; 2(6): 135–139.
38. Shahi CN, Ghaisas NK, Goggins M. Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in patients with nonrheumatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1997; 79(7): 980–982.
39. Linhartova K, Sterbakova G, Racek J. Linking soluble vascular adhesion molecule-1 level to calcific aortic stenosis in patients with coronary artery disease. *Exp Clin Cardiol.* 2009; 14(3): 80–83.
40. Tahir M, Foley B, Pate G. Impact of vitamin E and C supplementation on serum adhesion molecules in chronic degenerative aortic stenosis: a randomized controlled trial. *Am Heart J.* 2005; 150(2): 302–306.
41. Lee JH, Meng X, Weyant MJ. Stenotic aortic valves have dysfunctional mechanisms of anti-inflammation: implications for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141(2): 481–486.
42. Anderson KV, Jürgens G, Nüsslein-Volhardt C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: genetic studies on the role of the Toll gene product. *Cell* 1985; 42(3): 779–780.
43. Meng X, Ao L, Song Y, et al. Expression of functional Toll-like receptors 2 and 4 in human aortic valve interstitial cells: potential roles in aortic valve inflammation and stenosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 294: 29–35.
44. Čerbák R: Das ist ja toll! *Cor Vasa* 2011; 53(4–5): 293.
45. López J, Fernández-Pisonero I, Dueñas AI. Viral and bacterial patterns induce TLR-mediated sustained inflammation and calcification in aortic valve interstitial cells. *Int J Cardiol* 2011; Epub ahead of print.

Článek přijat redakcí: 6. 6. 2011

Článek přijat k publikaci: 31. 7. 2011

prof. MUDr. Roman Čerbák, CSc.

Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie
Pekařská 53, 656 91 Brno
romcer@ckktch.cz
