

NOVINKY V LÉČBĚ AORTÁLNÍ STENÓZY

prof. MUDr. Roman Čerbák, CSc.¹, MUDr. Kateřina Linhartová²

¹Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno, ²Kardiovaskulární centrum FN Motol, Praha

Aortální stenóza je po hypertenzi a ischemické chorobě srdeční třetím nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním. Je také nejčastěji operovanou srdeční vadou. V medikamentózní terapii této vady se doporučují statiny a inhibitory renin-angiotenzinového systému. I když jsou poměrně četné zprávy o jejich příznivém vlivu na zpomalení progresu nemoci, neexistuje v současné době „evidence based medicine“ pro tuto léčbu. Jsou plánované velké prospektivní randomizované studie, které by měly stanovit indikace k léčbě. Jediným ověřeným způsobem, jak léčit hemodynamicky závažnou aortální vadu ($AVA < 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ a střední gradient $LK/Ao > 50 \text{ mm Hg}$), zůstává chirurgická náhrada chlopně. I zde se však objevují nové názory: zatímco dříve se u těchto nemocných čekalo na symptomy či známky dysfunkce levé komory, dnes se objevují hlasy pro časnější operaci i asymptomatických nemocných s dobrou funkcí levé komory. Novinkou léčby je také perkutánní katetrizační implantace aortální chlopně. Tato metoda je sice zatím používána vzácně, může však v budoucnosti přinést naději nemocným s aortální stenózou, u nichž je operace kontraindikována.

Klíčová slova: aortální stenóza, medikamentózní terapie, statiny, ACEI, indikace k operaci, kardiochirurgie, intervenční katetrizační terapie.

THE UPDATE ON TREATMENT OF AORTIC STENOSIS

Aortic stenosis is after hypertension and ischemic heart disease the third most frequent cardiovascular disease. It is also the most frequently operated valve defect. Statins and inhibitors of renin-angiotensin system are recommended for medical therapy. In spite of quite frequent reports about their beneficial effect on progression of the disease, at present there is no evidence for this treatment. Prospective randomized clinical trials that should ascertain the indication of this treatment are being planned. Surgical replacement of the valve remains the only effective way how to treat hemodynamically significant aortic valve defect ($AVA < 0.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ and a mean gradient $LV/Ao > 50 \text{ mm Hg}$). However new opinions occur even here. While in the past the surgery was delayed until symptoms or evidence of left ventricle dysfunction develops, nowadays there are emerging voices for earlier operation even of asymptomatic patients with good function of left ventricle. A new technology is a percutaneous catheterization implantation of aortic valve. This method has so far been used rarely; in future it could bring hope to patients with aortic stenosis with contraindications for a surgery.

Key words: aortic stenosis, medical therapy, statins, ACE inhibitors, indication for surgery, cardiac surgery, interventional catheterization therapy.

Interní Med. 2007; 2: 88–90

Aortální stenóza je v rozvinutých zemích třetí nejčastější kardiovaskulární chorobou po hypertenzi a koronární nemoci a nejčastěji operovanou chlopní vadou. Počet operací chlopní vad se v České republice neustále zvyšuje, zřejmě v důsledku zvyšující se prevalence „degenerativních“ chlopní vad: aortální stenózy a mitrální regurgitace. Aortální stenóza tvoří více než polovinu všech operovaných vad a prokazuje zvláštní afinitu ke koronární tepenné nemoci a ke stáří operovaných nemocných. Prokazují to i zkušenosti Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie (CKTCH) Brno. Na ob-

rázku 1 je patrný počet operovaných nemocných v CKTCH v letech 1989 až 2006, obrázek 2 ukazuje podíl aortální stenózy mezi jednotlivými vadami, operovanými v minulém roce. Podíl aortální stenózy se zřetelně zvyšuje, je-li nutné současně provést i revaskularizaci myokardu (obrázek 3) a obzvláště u populace nemocných nad 70 let (obrázek 4).

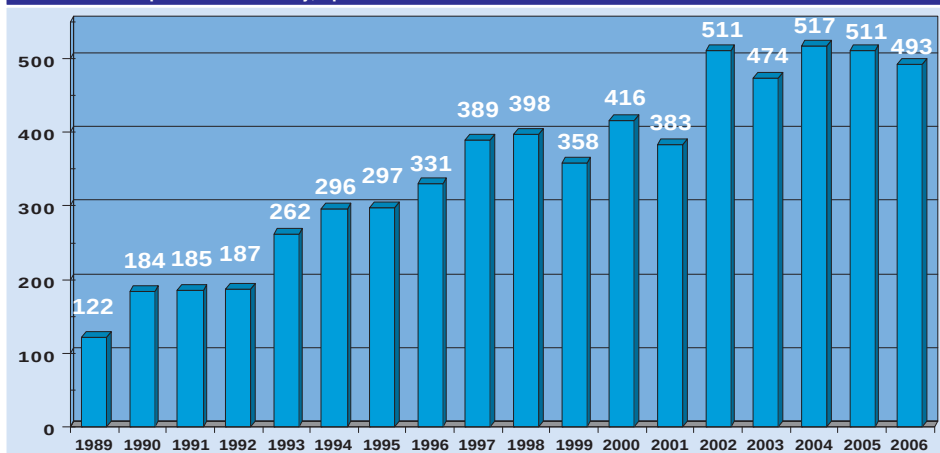
Zvýšený a neustále zvyšující se výskyt aortální stenózy vyvolává potřebu nových způsobů léčení. Samozřejmě jediným ověřeným způsobem léčení hemodynamicky závažné aortální stenózy zůstává operační náhrada nemocné chlopně. Neexistuje ale

způsob, kterým by bylo možné progresi nemoci zastavit, nebo alespoň zpomalit? A čím je vlastně toto onemocnění vyvoláno? Původní zjednodušený názor, že se jedná pouze o degenerativní onemocnění způsobené jen dlouholetým namáháním postižené chlopně („wear and tear“), je vzhledem k novým poznatkům poměrně rychle opouštěn.

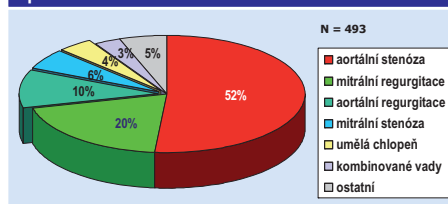
Etiologie nemoci

Bylo zjištěno, že počáteční fáze postižení chlopně se stavbou podobá aterosklerotickému plátu (22). Změny začínají poškozením endotelu (endokardu) na aortální straně chlopně, která je mechanicky více namáhána. Tudy pronikají lipidy subendoteliálně (subendokardiálně) a jsou oxidačně modifikovány. Identifikace aterogenních apolipoproteinů (B a E) v těsné blízkosti svědčí pro plazmatický původ lipidů. Pravděpodobně s plazmatickým LDL se do sklero-

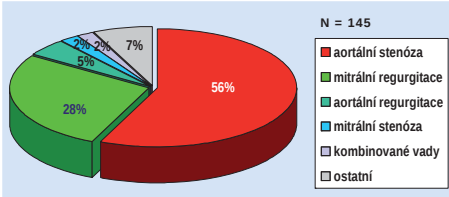
Obrázek 1. Chlopní srdeční vady, operace CKTCH Brno



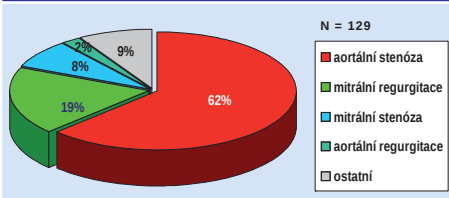
Obrázek 2. Chlopní srdeční vady, operace CKTCH Brno 2006



Obrázek 3. Chlopenní srdeční vady, operace CKTCH Brno 2006. Kombinované výkony + CABG



Obrázek 4. Chlopenní srdeční vady. Operace CKTCH Brno 2006. Věk ≥ 75 let



tické léze dostává i angiotenzin konvertující enzym (ACE), který nebyl prokázán ve zdravé chlopni (21). Byly zjištěny i další podobnosti s koronární tepennou nemocí: známky zánětu vyjádřené zvýšenou hladinou C reaktivního proteinu (13) i zvýšenou expresí adhezivních molekul ICAM-1, VCAM-1, E-selectin (31) a přítomností *Chlamydie pneumoniae*, která zvláště spolu s lipoproteinem (a) a aktivátorem tkáňového plazminogenu představuje riziko pro vývoj aortální stenózy (15). Sumárně vyjádřil podobnost aortální stenózy a koronárního tepenného onemocnění již před deseti lety Faggiano: disrupce bazální membrány, depozita lipidů a kalcia, přítomnost mikrofágů a infiltráty T – lymfocytů. Možné rozdíly mezi těmito chorobami vysvětloval odlišnostmi mezi endotelem a endokardem (12). Zvláštní pohled na patologii lipidového metabolismu u degenerativních chlopenních vad nabízí editorial JACC z minulého roku, ve kterém upozorňuje F. C. Caira se spolupracovníky na důležitý patofyziologický poznatek u aortální stenózy a mitrální regurgitace, tedy nejčastějších vad současnosti. Nachází na chlopních u těchto nemocných zvýšenou expresi receptorů LDL v souvislosti s receptory proteinu 5 (Lrp5), který zprostředkuje kostní formaci. Patologická anatomie těchto degenerativních vad zahrnuje endochondrální kostní proces, který se projevuje jako chrupavka v mitrálních chlopních a jako kostní tkáň v chlopních aortálních (5).

Všechny tyto poznatky vedly k názoru, že aortální stenóza může být jen chlopenní verzí aterosklerotického onemocnění (32), které je možné léčit stejně jako onemocnění koronárního řečiště (15). Samozřejmě na prvním místě se nabízely statiny, úspěšné v léčení dyslipidemií i jejich komplikací. První výsledky byly povzbuzující: v roce 2001 informoval Novaro (20) a o rok později Bellamy, že podávání statinů zřetelně zpomaluje progresi aortální stenózy, vyjádřenou stupněm stenotizace plochy aortálního ústí (3). Zdálo se, že cesta k medikamentóznímu léčení aortální stenózy,

vedoucí ke zpomalení progresu nemoci, je nalezena. Bellamy navíc ještě zjistil, že zpomalení progresu vady není v přímé souvislosti se snížením hladiny lipidů (3). Uvažuje se o možném uplatnění pleiotropních, především protizánětlivých účinků statinů (4). Námitky proti těmto studiím se však objevily již 2002 v editorialech časopisu Journal of American College of Cardiology. A. S. Pearlman v něm upozorňuje, že studie nebyly randomizované, ale retrospektivní s různými druhy statinů o různé síle léků. Náléhavě žádá velké randomizované prospektivní studie, které by jasně prokázaly, že statiny u aortální stenózy mají příznivý účinek „evidence based medicine“ (23).

Tyto velké prospektivní studie se objevily v poslední době, avšak pouze jedna z nich „SALTIRE“ (Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression“) byla ukončena (6). Tato studie byla uspořádána jako dvojité slepé randomizované srovnání 80 mg atorvastatinu denně oproti placebo. Bylo zařazeno celkem 155 pacientů (78 léčených atorvastatinem) s aortální stenózou. Medián doby sledování byl 25 měsíců, primárními ukazateli byla změna rychlosti transaortálního průtoku a kalciové skóre aortální chlopně hodnocené pomocí počítačové tomografie elektronovým paprskem (elektron beam computer tomography – EBT). Studie „SALTIRE“ neprokázala žádný efekt statinu na progresi aortální stenózy. Objevily se však námitky na uspořádání studie: z etických důvodů mohli být zařazeni pouze pacienti, kteří nebyli indikováni k léčbě hyperlipidemie. Sledovaný soubor je proto reprezentativní jen pro osoby s aortální stenózou bez hyperlipoproteinemie. Zařazení měli v průměru středně významnou vadu, u níž převažuje již kalcifikace, zatímco statiny mohou možná více ovlivnit iniciální fázi vzniku vady, kdy dominuje infiltrace lipidů a zánět. Experimentálně bylo zjištěno, že atorvastatin sice zpomaluje dystrofickou kalcifikaci, ale paradoxně stimuluje osifikaci podporou osteoblastické transformace, ke které dochází v terminálním stadiu vady (32). Je také možné, že k negativnímu výsledku studie SALTIRE přispěl také příliš nízký počet pacientů a příliš krátká doba léčby. Další dvě velké prospektivní studie v současné době probíhají: kanadská „ASTRONOMER“ (Aortic Stenosis Progression Observation measuring effects of rosuvastatin – 264 nemocných) (17) a evropská „SEAS“ (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis – 1 400 nemocných) (28). Výsledky studií se očekávají v roce 2008. Opodstatnění pro medikamentózní léčbu aortální stenózy hypolipidemiky tedy zatím chybí. Nicméně zdá se, že většina nemocných s aortální stenózou bude léčena statiny ať již pro přidružené choroby, či pro časté poruchy metabolismu lipidů (7).

Dalším cílem možného léčebného ovlivnění progresu aortální stenózy se stal nález enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE) a nález receptorů

angiotenzinu II typ 1 (AT1) a typ 2 (AT2) ve stenotické aortální chlopni. Tyto poznatky upozorňují na dosud nepoznané patofyziologické mechanismy nemoci, hypoteticky se může uplatňovat prozánětlivý efekt angiotenzinu jako u aterosklerózy. ACE inhibitory (ACEI) interferují se systémem renin-angiotenzin a mají příznivý vliv na cévní systém mimo jejich vliv na snížení krevního tlaku. Experimentální práce upozornily na příznivý vliv ACEI na aortální stenózu. Angiotenzin II totiž hraje klíčovou roli nejen ve vývoji hypertrofie levé komory, která je možná u aortální stenózy více patologickým jevem než kompenzačním mechanismem (19), ale vede i k selhání myokardiální kontraktility a k diastolické dysfunkci v důsledku tlakového přetížení. Routledge v experimentu prokázala, že ACEI zmírňují tyto nepříznivé důsledky remodelace levé komory (29). V humánní medicíně se dosud nepodařilo tyto příznivé nálezy potvrdit (27). Pravdu má zřejmě N. M. Rajamannan, když tvrdí, že medikamentózní terapie aortální stenózy musí být přizpůsobena vývojovému stupni vady. Některé léky mohou zabránit iniciaci procesu, jiné mohou být mnohem účinnější ve zpomalení akumulace kalcia v konečných stádiích vady. Jako obvykle se očekávají velké prospektivní randomizované studie (26).

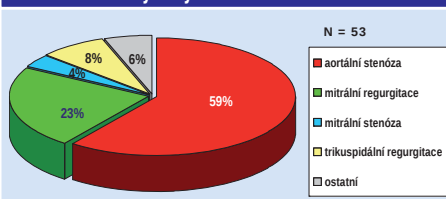
Hypertenze u AS

Zvláštní kapitolu medikamentózního léčení představuje terapie hypertenze u aortální stenózy. Je nepříznivou a častou komorbiditou chlopenní vady. Zvyšuje afterload způsobený aortální stenózou a spolupodílí se na hypertrofii levé komory. Americká guidelines nespecifikují druh hypotenziva u aortální stenózy a uvádějí, že je možné obezřetně použít příslušný vhodný lék (1). Prevalence hypertenze u aortální stenózy se odhaduje na 50 % (29). V naší sestavě 221 nemocných s aortální stenózou se hypertenze vyskytovala v 71 %, léčena byla nejčastěji diuretiky s betablokatory. Vazodilatancia obecně dostávala více než polovina nemocných a ACEI 32 % nemocných s aortální stenózou léčených pro hypertenzi (obrázek 5) (9). Zdá se, že z výše uvedených důvodů by bylo vhodné použití ACEI. Obavy, že tyto léky způsobují těžkou hypotenzi v důsledku vazodilatace u fixované obstrukce výtokového traktu levé komory, jsou buď přehnané, nebo přinejmenším jsou popisované jako vzácná příhoda. Nejsou publikovány žádné zprávy o těžké hypotenzii nebo jiných nepříznivých účincích tohoto léku (29, 30).

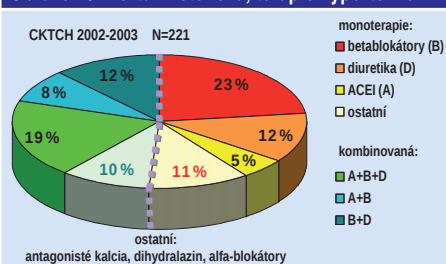
Chirurgická léčba

Novinky v léčení aortální stenózy se v poslední době objevují i v oblasti její chirurgické korekce. Mění se indikační kritéria k operaci. Dosavadní platná doporučení a guidelines (1, 25) uvádějí, že k operaci vady je indikován každý nemocný s hemodynamicky

Obrázek 5. Chlopenní srdeční vady, operace CKTCH Brno 2006. Kombinované výkony + CABG. Věk ≥ 75 let



Obrázek 6. Aortální stenóza, terapie hypertenze



ky závažnou aortální stenózou (AVA méně než 0,5 cm²/m², event. střední tlakový gradient LK/Ao větší než 50 mm Hg), u něhož se objeví symptomy (dušnost, stenokardie, synkopa) nebo počínající známky dysfunkce levé komory (snižující se ejekční frakce levé komory, její počínající dilatace). Zlepšující se operační postupy i pooperační péče způsobily změnu myšlení kardiologů i kardiocirurgů: proč čekat na první symptomy nebo na známky dysfunkce levé komory, které už znamenají poškození její funkce? U hemodynamicky závažné aortální stenózy se poškození její funkce dříve nebo později (spíše dříve) stejně objeví a operační výsledky jsou podstatně lepší u těchto elektivně vybraných nemocných. Objevují se první zprávy o vhodnosti operace u asymptomatických nemocných (11, 24).

Nová doporučení České kardiologické společnosti (25) ani nová americká guidelines preventivní operaci u asymptomatické, hemodynamicky závažné aortální stenózy, která má dobrou funkci levé komory, jednoznačně nedoporučují (1).

Se vzrůstající informovaností odborné veřejnosti o četnosti aortálních stenóz, jejich průběhu i závažnosti bude pravděpodobně rozpoznání této vady častější, a především časnější. Přesto se v lékařských ordinacích jistě objeví nemocní, jejichž optimální čas k operaci bude promeškán. Staré kardiologické axioma říká, že neexistuje kontraindikace operace aortální stenózy, byť jakkoliv pokročilá. Existují ale stavy pokročilé vady, kdy chirurgické řešení není možné například z důvodů závažných komorbidit. I na tyto nemocné pamatují nové způsoby léčení aortálních stenóz. A. Cribier se spolupracovníky poprvé u člověka implantoval umělou chlopu pomocí katetru zavedeného do aortálního ústí (7). V roce 2006 podává Babaliarios se spolupracovníky (2) zprávu o prvních časných výsledcích u 27 nemocných, kteří byli kon-

traindikováni k chirurgické léčbě a kterým byla tato umělá chlopu pomocí konvenční katetrizační techniky buď retrogradně cestou femorální artérie, nebo transseptálně implantována do stenotického aortálního ústí. V současné době probíhá pilotní studie („I-Re vive study“), která má potvrdit možnost perkutánní implantace bioprotézy u nemocných v konečných stadiích těžce kalcifikované aortální stenózy (2).

Aortální stenóza je chlopenní vadou, v jejímž poznávání stojíme na samotném začátku (8). V některých učebnicích je možné ještě dnes číst varování před zátěžovým testem u aortální stenózy, ale dnes víme, že je to neocenitelný diagnostický pomocník k posouzení závažnosti vady.

Vazodilatační terapie není doporučována u aortální stenózy pro vznik život ohrožující hypotenze, a přece jsou v poslední době doporučovány ACEI nejen k léčení přidružené hypertenze, ale i k léčení vlastní vady. Nemůže být vážnějších varování proti použití nitroprusidu sodného u aortální stenózy, než které přináší farmakologické informace o tomto léku. Přesto U. N. Khot se spolupracovníky použil

úspěšně nitroprusid u kriticky nemocných s aortální stenózou a těžkou dysfunkcí levé komory (18). Aortální stenóza přinesla řadu překvapení, ale věříme, že ta největší nás ještě čekají. Zásadní význam může například mít nedávno popsaná mutace signálního a transkripčního regulátoru genu NOTCH 1, která způsobovala nejen malformaci aortální chlopně, ale také pozdní odblokování (de-represi) aktivní kalcifikace aortální chlopně (14).

Závěr

Tento článek přináší přehled nových poznatků v léčení aortální stenózy. Všechny studie, ukončené, probíhající i plánované, ukazují na mimořádný zájem o tuto vadu a překvapivě nové směry, ať již diagnostické, nebo terapeutické.

Práce byla podpořena grantem IGA 01 MZ ČR NR/8306-5.

prof. MUDr. Roman Čerbák, CSc.

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: roman.cerbak@ckctch.cz

Literatura

- ACC/AHA 2006 Practice guidelines for the management of patients with valvular disease: executive summary. JACC 2006; 48: 598–675.
- Babaliarios V, Cribier A, Agatiello C. Surgery insight: current advances in percutaneous heart valve replacement and repair. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2006; 3: 256–264.
- 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. JACC 2002; 40: 1731–1734.
- Borer JS. Aortic stenosis and statins: more evidence of „pleiotropy“? Arterioscler Thromb BASF Biol 2005; 25: 476–477.
- Caira FC, Stock SR, Gleason TG, et al. Human degenerative valve disease is associated with up-regulation of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 receptor-mediated bone formation. JACC 2006; 47: 1707–1712.
- Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. NEJM 2005; 352: 2441–2443.
- Cribier A, Elchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation 2002; 3: 3006–3008.
- Čerbák R. Co takhle si dát statin? CorVasa 2005; 47: K1.
- Čerbák R. Zamyšlení nad aortální stenózou. CorVasa 2005; 48 (7–8): K126.
- Čerbák R. Závěrečná zpráva grantového projektu IGA 01 MZ ČR „Plicní hypertenze aortálních chlopenních vad“ NA/7223-3 2004.
- Endrys J. Invasivní hemodynamické metody. Nucleus, Hradec Králové, 2005: 90–91.
- 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.
- Galante A, Petrousi A, Vellini M, et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic stenosis. JACC 2001; 38: 1078–108.
- Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH 1 cause aortic valve disease. Nature 2005; 437: 270–274.
- Glader CA, Birgander LS, Soederberg S, et al. Lipoprotein(a), Chlamydia pneumoniae, leptin and tissue plasminogen activator as a risk markers for valvular aortic stenosis. Eur Heart J 2003; 24: 198–208.
- Herrmann HC. Interventional cardiology. Percutaneous noncoronary intervention. Humana Press 2005 Totowa, NJ, USA.
- Jenkins P, Prendergast B. Can lipid lowering arrest progression of degenerative aortic stenosis? Insight from randomized trials. E-Journal ESC 2005; 4: 6.
- Khot UN, Novaro GM, Popović ZB, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. NEJM 2003; 348: 1756–1763.
- Kupari M, Turto H, Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or primitive of systolic dysfunction and heart failure? Eur Heart J 2005; 26: 1790–1796.
- Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, et al. Effects of hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. Circulation 2001; 104: 2205–2209.
- O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. Circulation 2002; 106: 2224–2230.
- Otto CM, Kursisto I, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. Circulation 1994; 1994: 844–853.
- Pearlman AS. Medical treatment of aortic stenosis: promising, or wishful thinking? JACC 2002; 40: 1731–1734.
- Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. Circulation 2005; 111: 3290–3295.
- Popelová J, Benešová M, Krupička J, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu chlopenních srdečních vad v dospělosti. CorVasa, v tisku.
- Rajamannan NM, Otto CM. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. Circulation 2004; 110: 1180–1182.
- Rosenhek R, Rader F, Loh N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. Circulation 2004; 110: 1291–1295.
- Rossebo A, Pedersen T, Skjaerpe T, et al. Design of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) Study. Atherosclerosis 2003; 170 (suppl 4): 253.
- Routledge HC, Townsend JC. ACE inhibition in aortic stenosis: dangerous medicine or golden opportunity? J Hum Hypertens 2001; 15: 659–667.
- Routledge HC, Townsend JN. Letter Regarding Article by Rosenhek et al. „Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis“. Response. Circulation 2005; 111: e274 26. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu nemocných s chlopenní vadou v dospělosti. CorVasa 2000; 42: K82–K86.
- Shahi CN, Ghaisas NK, Goggins M, et al. Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in patients with nonrheumatic aortic stenosis. Am J Cardiol 1997; 79: 980–982.
- Wierzbicki A, Shetty Ch. Aortic stenosis: an atherosclerotic disease? Heart Valve Dis 1999; 8: 416–423.