

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

**Rizikové faktory
aortální stenózy u pacientů s koronární nemocí
Srovnání pacientů s kalcifikovanou aortální stenózou
a neobstrukční aortální sklerózou**

*Risk factors for aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease
Comparison of patients with calcific aortic stenosis vs. nonobstructive
aortic sclerosis*

MUDr. Kateřina Linhartová

Kombinovaný doktorský studijní program, vnitřní lékařství

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Plzeň, leden 2007

OBSAH

1. Etiopatogeneze a možnosti medikamentózního ovlivnění kalcifikace aortální chlopně

- 1.1. Úvod
 - 1.2. Definice pojmů
 - 1.3. Prevalence aortálních vad
 - 1.4. Etiologie a patogeneze aortální stenózy
 - 1.4.1. Morfologie aortální chlopně a iniciální léze
 - 1.4.2. Pozdní stadia aortální stenózy
 - 1.4.3. Klasické rizikové faktory aortální stenózy
 - 1.4.4. C-reaktivní protein
 - 1.4.5. Adhezivní molekuly
 - 1.4.6. Endotelin-1 a big endotelin-1
 - 1.4.7. Metabolismus kalcia
 - 1.4.8. Genetické faktory
 - 1.5. Diagnostika kalcifikace aortální chlopně
 - 1.6. Klinický průběh a možnosti medikamentózního ovlivnění progresu aortální stenózy
 - 1.6.1. Progrese kalcifikace aortální chlopně
 - 1.6.2. Statiny v léčbě aortální stenózy
 - 1.6.2. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a kalcifikace aortální chlopně
 - 1.7. Aortální stenóza a koronární nemoc
-

2. Cíl práce

- 3. Metodika
 - 3.1. Soubor
 - 3.2. Anamnéza
 - 3.3. Fyzikální vyšetření a EKG
 - 3.4. Laboratorní vyšetření
 - 3.5. Echokardiografické vyšetření
 - 3.6. Selektivní koronarografie
 - 3.7. Multidetektorová výpočetní tomografie
 - 3.8. Statistické zpracování
-

4. Výsledky

- 4.1. Soubor
 - 4.2. Základní anamnestické, klinické a laboratorní charakteristiky
 - 4.2.1. Anamnéza
 - 4.2.2. Medikamentozní léčba
 - 4.2.3. Základní laboratorní parametry
 - 4.3. Echokardiografické nálezy
 - 4.4. Koronarografické nálezy
 - 4.5. Hodnocení kalcifikace aortální chlopně multidetektorovou výpočetní tomografií
 - 4.6. C-reaktivní protein, adhezivní molekuly
 - 4.7. Big endotelin-1
 - 4.8. Metabolismus kalcia
-

5. Diskuse

- 5.1. Soubor
 - 5.2. Základní anamnestické, klinické a laboratorní charakteristiky
 - 5.3. Echokardiografické nálezy
 - 5.4. Koronarografické nálezy
 - 5.5. Hodnocení kalcifikace aortální chlopně multidetektorovou výpočetní tomografií
 - 5.6. C-reaktivní protein, adhezivní molekuly
 - 5.7. Big endotelin-1
 - 5.8. Metabolismus kalcia
-

6. Závěr

7. Obrazová příloha

8. Grafy

9. Tabulky

10. Přehled použité literatury

11. Seznam použitých zkratk

12. Poděkování

1. Etiopatogeneze a možnosti medikamentózního ovlivnění kalcifikace aortální chlopně

1.1. Úvod

Aortální stenóza je v rozvinutých zemích třetí nejčastější kardiovaskulární chorobou po hypertenzi a koronární nemoci a nejčastější indikací operace chlopní. Zatímco revmatické vady jsou dnes v rozvinutých zemích vzácné, příčinou aortální stenózy u dospělých je prakticky výhradně kalcifikace dvoj- nebo trojcípé aortální chlopně.

Dva zásadní poznatky postupně mění úhel pohledu na tuto vadu: 1) kongenitální malformace, především bikuspidální aortální chlopeň, jsou u dospělých operovaných pro aortální stenózu nerevmatické etiologie patrně častější než chlopeň trojcípá (Roberts, 2005) a 2) kalcifikace je aktivní, vysoce regulovaný proces příbuzný, ne však identický s aterosklerózou cév (Otto, 1994).

Znalosti o jednotlivých stupních procesu i jejich regulaci jsou dosud jen útržkovité, dosud chybí i spolehlivý experimentální model aortální stenózy. Ve stadiu prospektivních studií je vliv statinů na progresi vady, výsledek první menší studie byl však negativní (Cowell, 2005). Zatímco katetrizační náhrada chlopně byla dosud na světě provedena jen několika desítkám osob (Cribier, 2006) a jediným definitivním řešením vady stále zůstává operace, pokračuje výzkum genetických i biologických faktorů v patogenezi aortální stenózy. Na některé z potenciálních rizikových faktorů jsme se zaměřili v naší práci.

1.2. Definice pojmů.

Patologické změny aortální chlopně s různým stupněm obstrukce průtoku od ztlustění (sklerózy) až po pozdní stadia aortální stenózy jsou v literatuře běžně označovány termínem "calcific aortic valve disease", tj. **kalcifikující nemoc aortální chlopně**. Toto označení je výstižné, protože zahrnuje hlavní patogenetický mechanismus aortální stenózy.

Aortální skleróza je neobstrukční ztlustění a kalcifikace aortální chlopně. Je definována maximální průtokovou transaortální rychlostí do 2,5 m/s. Je spojena s 50% zvýšením kardiovaskulární mortality a morbidit u pacientů nad 65 let (Otto, 1999).

Aortální stenóza je vrozené nebo získané zúžení chlopněho ústí, vedoucí k obstrukci transaortálního průtoku.

Revmatická vs. nerevmatická aortální stenóza. Zatímco charakteristickým rysem revmatické vady je zánětlivá fúze komisur, příčinou progresivní obstrukce průtoku u nerevmatické aortální stenózy je ztlustění a rigidita cípů daná jejich kalcifikací. Ústí stenotické trojcípé chlopně tak v pokročilém stadiu nabývá hvězdicovitého tvaru. U chlopní vrozeně malformovaných je obvykle již od počátku určitý stupeň stenózy, na niž navazuje kalcifikace.

1.3. Prevalence aortálních vad

Aortální skleróza postihuje 26% osob a aortální stenóza 2-4% osob starších 65 let (Stewart, 1997, Otto, 1999). Prevalence klinicky významných aortálních vad v populaci se udává 0,9% (Nkomo, 2006). Prevalence aortální stenózy stoupá s věkem, častěji jsou postiženi muži. Tato americká data pocházejí z analýzy několika prospektivních randomizovaných populačních studií včetně Cardiovascular Health Study, které zahrnovaly celkem více než 11 tisíc pacientů, a z komunitní analýzy Olmstead County, jejímž výhradním poskytovatelem zdravotní péče je Mayo Clinic.

Získat spolehlivá epidemiologická data je velmi nákladné, protože diagnostika aortálních vad je echokardiografická. V České republice ukazují data nárůst operativity všech chlopenních vad (obr. 1.1.). Aortální stenóza tvoří více než polovinu všech operovaných vad (obr.1.2.). Přibývá kombinovaných výkonů pro koincidenci aortální stenózy a koronární nemoci (obr.1.3.).

Na Kardiochirurgickém oddělení Fakultní nemocnice v Plzni bylo od zahájení činnosti roku 2002 do června 2006 operováno 225 pacientů s aortální stenózou, z nichž významnou koronární nemoc mělo 111 (49%). Na kardiologickém oddělení I. interní kliniky představují pacienti s dominantní aortální stenózou 3,8% všech echokardiografických vyšetření (Linhartová, 2007), tento údaj však samozřejmě nenahrazuje prevalenci.

1.4. Etiologie a patogeneze aortální stenózy

1.4.1. Morfologie aortální chlopně a iniciální léze

Nejčastější vrozenou vadou je bikuspidální aortální chlopeň. Vyskytuje se u 0,5-2% populace, zhruba dvakrát častěji u mužů, v 85% případů se stává stenotická (Roberts, Otto, 2005). V době operace stenózy jsou pacienti s bikuspidální aortální chlopní v průměru o 10 - 20 let mladší než se stenózou trojcípé aortální chlopně (Chan, 2003).

Vzácná unikuspidální chlopeň je vždy stenotická a obvykle se klinicky manifestuje již v dětství nebo mladém věku (obr. 1.3. a). Kvadriskuspidální chlopeň se nachází ojedinele a může vést ke stenóze nebo regurgitaci.

Mikroskopickou strukturu aortální chlopně tvoří tři vrstvy:

- * fibróza, kolagenové jádro tvořící podpůrnou strukturu chlopně,
- * ventricularis, která je pokračováním komorového endokardu a je bohatá na elastická vlákna,
- * spongióza, mezi oběma vrstvami, bohatá na proteoglykany, mesenchymové buňky a fibroblasty.

Spouštěcím faktorem léze chlopně je pravděpodobně mechanické poškození endotelu, k němuž dochází patologickými změnami proudění (Robicsek, 2002) a zvýšené mechanické zátěže na aortální straně v místech největší flexe cípů při úponu ke kořeni aorty (Zand, 1991), snadněji u chlopně vrozeně malformované či za spolupůsobení kardiovaskulárních rizikových faktorů. Poškozený endotel se stává vnímavější k depozici lipidů a infiltraci makrofágy.

Histologická stavba "časné léze" aortální chlopně je podobná aterosklerotickému plátu. Histologický charakter léze se neliší mezi dvoj- a trojcípou aortální chlopní (Wallby, 2002). Přehled patogeneze aterosklerotického plátu přesahuje rámec této kapitoly (Libby, 2005). Dále shrnuji některé nálezy, které dokumentují podobnost obou procesů, a byly specificky popsány v aortální chlopní.

V chlopních lézích byly identifikovány buňky charakteristické pro zánět: makrofágy (Otto, Olsson 1994, O'Brien, 1996), T lymfocyty a nedávno i žírné buňky (Helske, 2004). V stenotických aortálních chlopních byly nalezeny také efektorové molekuly chronického zánětu: interleukin-2 a antigen HLA-DR (Olsson, 1994). V aortálních lézích byla zjištěna řada matrixmetaloproteináz i jejich inhibitorů (TIMP, tissue inhibitors of matrix metalloproteinase) (Soini, 2001, Kaden, 2005).

Makrofágy se analogicky aterosklerotickým lézím mění v pěnové buňky. Subendoteliálně a ve fibroze jsou přítomny aktivované (exprese interleukin -2 receptorů) T lymfocyty. Uvolňují cytokiny, např. TGF (tumor growth factor) β a interleukin -1 β (zvyšuje tvorbu lokální matrixmetaloproteinázy a tenascin C), které aktivují tvorbu, remodelaci a lokální kalcifikaci matrix. Fibroblasty po expozici modifikovaným lipidům pravděpodobně uvolňují měchýřky matrix, které tvoří jádro pro kalcifikaci. V patologicky změněné chlopní se z části normálních fibroblastů diferencují myofibroblasty s vlastnostmi buněk hladké svaloviny (Rajamannan, 2003).

Aterogenní lipoproteiny plazmatického původu, mezi něž patří nízkodenzitní lipoprotein (LDL) a lipoprotein (a), provázené apolipoproteiny apo B, apo E a apo (a) pronikají a tvoří depozita subendoteliálně (O'Brien, 1996). Mediátory depozice jsou alespoň částečně proteoglykany extracelulární matrix (např. biglykan, decorin) (O'Brien, 1995). LDL podléhají oxidační modifikaci a působí protromboticky a cytotoxicky na endotelové buňky a fibroblasty .

Zdá se, že v patogenezi aortální stenózy hraje roli i **renin-angiotenzinový systém** (O'Brien, 2002, 2006). Pravděpodobně s plazmatickým LDL se do sklerotické léze dostává angiotenzin konvertující enzym (ACE). Důležité je, že tento nález byl specifický pro patologicky změněnou aortální chlopeň, zatímco ve zdravé chlopni ACE nebyl zjištěn. Degranulované žírné buňky obsahují navíc chymázu, enzym tvorby angiotenzinu II tzv. non-ACE dráhou. Angiotenzin II má řadu nepříznivých efektů, jako je stimulace zánětu, akumulace cholesterolu v makrofázích, zhoršení fibrinolýzy, zvýšení oxidačního stresu a stimulace exprese biglykanu na fibroblastech, což může být důležité pro patogenezi sklerózy a stenózy aortální chlopně. Zajímavé je, že fibroblasty exprimují receptor AT1 teprve v chlopenní lézi, zatímco do té doby jsou (na rozdíl od hladké svaloviny v cévách) před efektem angiotenzinu II relativně chráněny.

1.4.2. Pozdní stadia aortální stenózy

Základním rysem progresu získané nereumatické aortální stenózy je kalcifikace cípů, stupeň kalcifikace určuje rigiditu chlopně. V kalcifikované chlopni probíhá i osifikace (Mohler, 2001) a neoangiogeneze (Mazzone, 2004).

Podskupina myofibroblastů v aortální chlopni nabývá osteoblastický fenotyp (Rajamannan, 2003) a produkuje proteiny osteogeneze. Jejich činnost je modulována růstovými faktory včetně TGF β 1. V kalcifikované tkáni chlopni byl identifikován osteopontin, osteokalcin, bone-morfogenetické proteiny 2 a 4, aktivátor receptoru pro nukleární faktor κ B (receptor activator of nuclear factor NF- κ B, RANK) a jeho ligand (RANKL). Depozita kalcia jsou tvořena hydroxyapatitem, stejně jako v arteriální tkáni a kosti.

Kostní tkáň byla v největším publikovaném souboru (Mohler, 2001) nalezena ve 13% excidovaných stenotických chlopni. Nejčastějším nálezem byla zralá lamelární kost, jen ojediněle kost vláknitá. V lézích se vyskytovaly oblasti enchondrální osifikace, mikrofraktury kostní tkáně se známkami hojení a neoangiogeneze. Buněčnou složku tvořily kromě osteoblastů také osteoklasty a hematopoetické buňky.

Sami jsme našli vláknitou kostní tkáň v excidované stenotické unikuspidální chlopni 47-leté pacientky (obr. 1.4. a-c) (Linhartová, 2006).

1.4.3. Klasické rizikové faktory aortální stenózy

Kalcifikující nemoc aortální chlopně je spojena s nepříznivým kardiovaskulárním rizikovým profilem. Byla zjištěna asociace aortální sklerózy i stenózy s věkem, mužským pohlavím, kouřením, hypertenzí, hypercholesterolemií, vysokou hladinou lipoproteinu (a), LDL

cholesterolu a nízkou hladinou HDL cholesterolu. Významnost asociace těchto faktorů s kalcifikací aortální chlopně je srovnatelná s koronární nemocí (Otto, 1999, Freeman, 2005). Srovnání významu kardiovaskulárních rizikových faktorů v Cardiovascular Health Study a Framinghamské kohortě ukazuje tab. 1.1. Stejně faktory se uplatňují i u pacientů se stenózou dvojcípé aortální chlopně (Chan, 2001).

1.4.4. C-reaktivní protein a aortální stenóza

Řada prospektivních epidemiologických studií prokázala, že hladina C-reaktivního proteinu, měřená vysoce senzitivními analytickými metodami (hsCRP) je silným a nezávislým prediktorem rizika vzniku infarktu myokardu, cévních mozkových příhod, ischemické choroby dolních končetin a náhlé srdeční smrti i u zdravých jedinců. Data platí pro ženy i muže všech věkových skupin (Ridker, 1997, 2004, Libby, 2005, Ridker, 2005). Hladiny hsCRP >3 mg/l predikují recidivu koronárních příhod, riziko restenózy po perkutánní koronární intervenci a riziko komplikací po aortokoronárním bypassu (Milazzo, 1999, de Winter, 2003). C-reaktivní protein se proto řadí mezi hlavní nezávislé kardiovaskulární rizikové faktory. Je nejen markerem zánětu, ale sám může různými mechanismy ovlivňovat vulnerabilitu cév (Ridker, 2005).

Dosavadní data svědčí pro významnou roli systémového zánětu ve všech fázích patogeneze aterosklerózy a zejména v interakci s lokálními projevy zánětu při vzniku nestability a ruptury plátu.

Význam systémového zánětu u výhradně chronického procesu, jakým je kalcifikující nemoc aortální chlopně, není zcela jasný. Pacienti s významnou aortální stenózou bez dalších projevů aterosklerózy v koronárním, karotickém řečišti a tepnách dolních končetin měli vyšší hladinu C-reaktivního proteinu než zdravé kontroly (62 pacientů vs. 79 kontrol), nebyl prokázán vztah k infekci *Helicobacter pylori* nebo *Chlamydia pneumoniae* (Galante, 2001). Ve Framingham Offspring Study však nebyla nalezena asociace C-reaktivního proteinu s kalcifikací mitrální nebo aortální chlopně po adjustaci na věk, pohlaví a hlavní kardiovaskulární rizikové faktory (Fox, 2006).

1.4.5. Adhezivní molekuly

Klíčovými kroky aterogeneze jsou adheze monocytů a T-lymfocytů k endotelu a cytokiny řízená migrace leukocytů. Adheze je regulována adhezivními molekulami na povrchu endotelu. Existují dvě široké kategorie adhezivních molekul: selektinová a imunoglobulinová (Libby, Hansson, 2005).

Selektiny navazují vazby vedoucí ke zpomalení pohybu (rolling) leukocytů. E-selectin, selektivně tvořený buňkami endotelu, preferenčně atrahuje polymorfonukleární leukocyty. Tyto

buňky se však v časném ateromu vyskytují pravděpodobně jen vzácně, a proto se E-selectin v časně fázi aterogeneze patrně neuplatňuje.

Do kategorie imunoglobulinů, které navazují pevnější interakce a vedou k imobilizaci leukocytů, patří zejména vaskulární adhezivní molekula-1 (VCAM-1). VCAM-1 je poměrně specifická jak expresí zejména na endotelu časně ateromatozní léze, tak tím, že reaguje pouze s integrinem na povrchu buněk, které se akumulují ve vznikajícím ateromu. Do téže rodiny patří i intercelulární adhezivní molekula-1 (ICAM-1), která je méně specifická ve vazbě na leukocyty i v expresi. Adhezivní molekuly jsou významné především pro časnou aterogenezi. Molekuly VCAM-1 jsou pak znovu tvořeny v pozdním stadiu aterosklerotického plátu ve fázi neoangiogeneze endotelem novotvořených cév, a to mnohem aktivněji než v endotelu lumen cévy.

Hladiny solubilních adhezivních molekul byly spojeny s dlouhodobým rizikem kardiovaskulárních příhod u pacientů se stabilní anginou pectoris a po akutním koronárním syndromu (Blankenberg, 2001, Ray, 2006).

Adhezivní molekuly byly zkoumány v excidovaných stenotických aortálních chlopních a zjištěna exprese E-selectinu, ICAM-1 a VCAM-1 (Ghaisas, 2000). Současně s průkazem ICAM-1 a VCAM-1 byla zjištěna neoangiogeneze a infiltrace T-lymfocyty (Mazzone, 2004), zatímco v nestenotických aortálních chlopních, které byly excidovány pro aortální regurgitaci, adhezivní molekuly zjištěny nebyly. Intenzita barvení hodnocená semikvantitativně dobře korelovala s plazmatickou hladinou solubilního (s) E-selectinu, zatímco s hladinami sICAM-1 a sVCAM-1 nikoli.

Vztahem dysfunkce endotelu a sklerózy aortální chlopně se zabývala jedna práce. Srovnáním 35 pacientů se 67 kontrolami bez patologie chlopně prokázali autoři asociaci aortální sklerózy se systémovou dysfunkcí endotelu hodnocenou metodou "flow-mediated dilatation" (Poggianti, 2003).

Systémové hladiny sICAM-1 však nebyly spojeny s kalcifikacemi chlopně (aortální skleróza, stenóza, kalcifikace mitrálního a aortálního anulu) po adjustaci na věk, pohlaví a kardiovaskulární rizikové faktory ve Framingham Offspring Study (Fox, 2006).

Adhezivní molekuly ve stenotických lézích tedy potvrzují účast zánětu v patogenezi aortální stenózy, hodnocení významu hladin solubilních adhezivních molekul u chlopenních vad zůstává otevřené. Zdá se, že může být zatíženo interakcí s kardiovaskulárními rizikovými faktory, navíc aktivita ve tkáni chlopně nemusí korelovat se sérovými hladinami solubilních molekul.

1.4.6. Endotelin-1 a big endotelin-1

Endotelin-1 je peptid s mohutným vasokonstrikčním účinkem izolovaný z endoteliálních buněk (Yanagisawa, 1988). Pravděpodobně hlavní cestou vzniku je štěpení z inaktivního big endotelinu-1 působením endotelin konvertujícího enzymu. Zvýšené plazmatické hladiny big endotelinu-1 a endotelinu-1 jsou spojeny s vyšší mortalitou na srdeční selhání. Očekávaný příznivý vliv blokátorů endotelinových receptorů však nebyl prokázán v randomizovaných dvojitě slepých studiích, navíc tyto látky vedly k významným nežádoucím účinkům. Jediným současným klinickým uplatněním blokátoru endotelinových receptorů je bosentan v léčbě primární plicní hypertenze (Cosenzi, 2005). Big endotelin-1 byl identifikován jako nezávislý marker mortality a morbidit pacientů se srdečním selháním ve studii Val-HeFT (Latini, 2004, Masson, 2006).

Kromě mohutného vasokonstrikčního účinku má však endotelin-1 také efekt mitogenní, antiapoptotický, a podporuje neoangiogenezi a remodelaci kosti. Osteoblasty po stimulaci endotelinem-1 zvyšují syntézu kolagenních i nekolagenních proteinů matrix, včetně osteopontinu a osteokalcinu. Osteoblasty jsou také citlivé na mitogenní efekt endotelinu-1. Tvorba endotelinu-1 je stimulována interleukinem-1 β , TNF- α a TGF- β . Tyto efekty byly zatím podrobněji zkoumány u tumorů s osteoblastickými metastázami (Roodman, Bagnato, 2004).

Endotelin-1 by mohl být jednak markerem prognózy aortální stenózy, ale mohl by se podílet i na progresi kalcifikace aortální chlopně. O vztahu big endotelinu-1 a endotelinu-1 k aortální stenóze existuje zatím jediná práce, která prokázala u 61 pacientů asociaci se systolickým tlakem, nikoli však s plochou ústí nebo transaortálními gradienty (Bergler-Klein, 2006).

1.4.7. Metabolismus kalcia

Některá pozorování ukazují, že v patogenezi kalcifikace chlopní mohou hrát roli také systémové změny metabolismu kalcia (Urena, 1999, Strickberger 1987).

Při porovnání kostní denzitometrie 49 pacientů s kalcifikacemi aortální chlopně s 65 kontrolami byla zjištěna negativní asociace kalcifikace chlopně s kostní denzitou (Aksoy, 2005). Nelze však vyloučit, že jde jen o průkaz koincidence dvou nezávislých onemocnění, jejichž prevalence stoupá s věkem.

V jedné genetické studii bylo zjištěno, že polymorfismus receptorů pro vitamin D predisponuje ke vzniku aortální stenózy. Titíž autoři zjistili inverzní asociaci sérového kalcia s množstvím kalcia v excidovaných stenotických chlopních hodnoceném pomocí atomové absorpční spektrofotometrie (Ortlepp 2001, 2006).

V experimentu u králíka vedla dieta s vysokým obsahem cholesterolu k neobstrukční tukové infiltraci cípů, a teprve v kombinaci s vysokými dávkami vitamínu D i ke kalcifikaci chlopně a zvýšení rychlosti průtoku (Drolet, 2003).

Dobře známý je častý výskyt kardiovaskulárních kalcifikací u pacientů v terminální fázi selhání ledvin: kalcifikace cév se vyskytují u dvou třetin dialyzovaných a kalcifikace chlopní u poloviny dialyzovaných pacientů (Guerin, 2000, Raggi, 2002). Předpokládanými rizikovými faktory jsou hyperfosfátemie, kalciumfosfátový součin, výrazně zvýšené hladiny parathormonu, systémový zánět, trvání dialýzy a léčba analogy vitamínu D. Největší význam má patrně hyperfosfátemie, která by mohla být spojením mezi kalcifikací chlopní a funkcí ledvin: byla nalezena asociace hladiny fosfátu s kalcifikacemi v predialyzačním stadiu (Qunibi, 2002). In vitro vedla vysoká koncentrace fosfátu v inkubačním mediu ke stimulaci extracelulární kalcifikace v aortálních buňkách hladké svaloviny (Giachelli, 2001). U dialyzovaných pacientů s aortálními kalcifikacemi byla nedávno zjištěna rychlejší progresse k aortální stenóze a vyšší hladina sérového intaktního parathormonu (PTH) než u dialyzovaných bez kalcifikací (346 ± 342 vs. 175 ± 256 pg/ml, $p=0,044$) (Kume, 2006). Hladina sérového kreatininu je spolu se stupněm kalcifikace chlopně spojena s rychlejší progresí aortální stenózy (Palta, 2000). Asociace kalciumfosfátového součinu a hladiny fosfátu s významností aortální stenózy byla překvapivě zjištěna i u pacientů s normální hodnotou kreatininu (Mills, 2004).

U dialyzovaných je tedy asociace poruchy kalcium fosfátového metabolismu s kardiovaskulárními kalcifikacemi velmi pravděpodobná a některé dosavadní studie podporují tuto hypotézu i u pacientů s normální funkcí ledvin.

1.4.8. Genetické faktory

U pacientů s aortální stenózou byl zjištěn vyšší výskyt specifické alely receptoru pro vitamin D a také alela apolipoproteinu E. (Ortlepp, 2001, Novaro, 2003)). Pro genetický podíl v patogenezi aortální stenózy svědčí i vysoké až 49% zastoupení dvojcípé aortální chlopně v rámci aortální stenózy.

Mutace genu NOTCH 1, který reguluje transkripční proteiny osteoblastu Runx2/Cbfa1, byla ve dvou rodinách spojena s vznikem dvojcípé chlopně a/nebo s pozdější kalcifikací chlopně. Pozdní dereprese transkripce tohoto proteinu docházelo ke zvýšené osteoblastické diferenciaci a kalcifikaci chlopně (Garg, 2005). Nález je mimořádně významný také tím, že u některých členů rodin s mutací genu se vyskytla pozdní kalcifikace i bez vrozené chlopní malformace a NOTCH 1 by tak byl prvním "genem kalcifikace".

1.5. Diagnostika kalcifikace aortální chlopně

Aortální stenóza i skleróza jsou nejčastěji diagnostikovány echokardiograficky, což umožňuje i spolehlivé hodnocení hemodynamiky. Semikvantitativní hodnocení stupně aortální sklerózy bylo použito v řadě studií včetně Cardiovascular Health Study (Stewart, 1997, Chandra 2004) a Framingham Offspring Study (Fox, 2006), je však subjektivní.

K přesné kvantifikaci kalcifikací v koronárních tepnách i srdečních chlopních je k dispozici několik metod. Nejvíce dat je o tomografii elektronovým paprskem (EBT). Byla prokázána těsná korelace mezi stanovením hmotnosti kalcia EBT a zvážením přímo extrahovaného kalcia v aortální chlopni (Messika-Zeitoun, 2004).

Nově je k dispozici neméně spolehlivá neinvazivní metoda, multidetektorová výpočetní tomografie (MDCT). Tato metoda byla validizována těsnou korelací kalciového skóre se stanovením kalcia atomovou absorpční spektroskopií (Koos, 2006). Ke kvantifikaci kalcia v aortální chlopni se používají tři skóre: Agatstonovo skóre (součin plochy léze a atenuačního faktoru odvozeného z maximální denzity v chlopni v Hounsfieldových jednotkách) (Agatston, 1990), objemové skóre, tj. objem kalcia v kubických milimetrech a hmotnostní skóre měřené v miligramech hydroxyapatitu (Hong, 2002).

1.6. Klinický průběh a možnosti medikamentózního ovlivnění progresu aortální stenózy

1.6.1. Progrese kalcifikace aortální chlopně

Progrese aortální sklerózy ke stenóze i průměrná rychlost progresu aortální stenózy jsou velmi nekonstantní. Ve dvou prospektivních studiích vznikla aortální stenóza u 15% pacientů s aortální sklerózou, avšak hemodynamicky významná vada jen u 2,5% pacientů, a to v průměru za 8 let od diagnózy aortální sklerózy (Cosmi, 2002, Faggiano, 2003). V několika prospektivních studiích byl zjištěn celkem shodně průměrný vzestup rychlosti o 0,3 m/s/rok, vzestup středního gradientu o 7 mmHg nebo pokles arey o 0,1 cm²/rok. Individuální variabilita je však velmi vysoká a průběh u jednotlivého pacienta nelze spolehlivě předvídat (Freeman, 2005).

Jako možné rizikové faktory progresu aortální stenózy byly identifikovány věk, mužské pohlaví, kouření, hypercholesterolemie, diabetes mellitus, vyšší hladina LDL, suplementace kalcia, vyšší hladina kalcia a kreatininu (Palta, 2000), kalcifikace chlopně a poměr HDL/celkový cholesterol (Yilmaz, 2004). Tyto údaje však vycházejí pouze z retrospektivních studií a jsou často nejednoznačné.

1.6.2 Statiny v léčbě aortální stenózy

Vztahem hladiny lipidů, léčby statiny a aortální stenózy se zabývalo celkem 6 retrospektivních (Aronow, 2001, Novaro 2001, Pohle 2001, Shavelle 2001, Bellamy 2002, Rosenhek 2004), (tab. 1.2) a jedna prospektivní studie (Cowell, 2005). Při pohledu na tyto práce je třeba si uvědomit, že data pocházejí už z doby jasně daných doporučení pro hypolipidemickou léčbu.

Statiny z indikace hyperlipidemie byla v retrospektivních studiích léčena zhruba třetina pacientů. V průměru byli starší a měli významně častěji koronární nemoc, nelišili se od neléčených ve výskytu diabetu a hypertenze. Všechny tyto retrospektivní studie našly u léčených asi 50% zpomalení progresu vady nebo kalcifikace chlopně. Léčba statiny přitom byla nezávislým negativním prediktorem progresu vady. Koncentrace LDL cholesterolu korelovala s progresí kalcifikace chlopně hodnocené pomocí EBT, progresu echokardiografických parametrů stenózy však nebyla závislá na koncentraci LDL. Uvažuje se o možném uplatnění pleiotropních, především protizánětlivých účinků statinů.

Pacienti byli léčeni různými statiny v různých dávkách, omezující je retrospektivní a observační charakter studií, přesto jednoznačné výsledky všech publikovaných prací vzbuzovaly optimismus. Navíc i v experimentálním modelu u králíka zabránil atorvastatin přidávaný k hypercholesterolemické dietě kalcifikaci aortální chlopně (Rajamannan, 2005).

První prospektivní studie SALTIRE (Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (Cowell, 2005) však žádný efekt statinu na progresi aortální stenózy ani na tomograficky stanovené množství kalcia v chlopni nezjistila. Byla uspořádána jako dvojitě slepé randomizované srovnání 80 mg atorvastatinu denně oproti placebo. Bylo zařazeno celkem 155 pacientů (78 léčených atorvastatinem). Medián doby sledování byl 25 měsíců, primárními ukazateli byla změna rychlosti transaortálního průtoku a kalciové skóre aortální chlopně. Výchozí maximální gradient byl $47,8 \pm 17$ mmHg, průměrný roční vzestup $6,5 \pm 7,2$ mmHg byl srovnatelný s předchozími studiemi.

Z etických důvodů mohli být zařazeni pouze pacienti, kteří nebyli indikováni k léčbě hyperlipidemie. Sledovaný soubor je proto reprezentativní jen pro část spektra osob s aortální stenózou. Zařazení měli v průměru středně významnou vadu, u níž již převažuje kalcifikace, zatímco statiny mohou možná více ovlivnit iniciální fázi vady, kdy dominuje infiltrace lipidů a zánět. Experimentálně bylo totiž zjištěno, že atorvastatin sice zpomaluje dystrofickou kalcifikaci, ale paradoxně stimuluje osifikaci podporou osteoblastické transformace, ke které dochází v terminálním stadiu vady (Wu, 2005). Diskutuje se také, zda počet pacientů nebyl příliš nízký a doba léčby příliš krátká k průkazu významného efektu.

Otázka vlivu hypolipidemik na zpomalení progresu kalcifikované aortální stenózy tak zůstává otevřená. V současné době probíhají 2 prospektivní randomizované, placebem kontrolované multicentrické studie: kanadská ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin) a evropská SEAS (Simvastatin and Ezetimib in Aortic Stenosis, Rossebo, 2003), která zkoumá také vliv léčby na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Výsledky se očekávají v roce 2008.

1.6.2. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a kalcifikace aortální chlopně

Vliv podávání ACE inhibitorů na progresi aortální stenózy byl zatím hodnocen jen retrospektivně (Rosenhek, 2004, O'Brien, 2005) (tab. 1.3). U pacientů léčených ACE inhibitory z indikace hypertenze nebyl echokardiograficky zjištěn vztah k progresi vady, avšak bylo prokázáno zpomalení progresu kalcifikace aortální chlopně pomocí EBT. Autoři uzavírají, že data jsou důvodem k prospektivní studii, novější informace zatím nejsou k dispozici.

Zdá se pravděpodobné, že medikamentózní terapie aortální stenózy musí být přizpůsobena vývojovému stupni vady (Rajamannan, 2003). Některé léky mohou zabránit iniciaci procesu, jiné mohou být mnohem účinnější ve zpomalení akumulace kalcia v konečných stadiích vady. Statiny však mohou ve všech stadiích aortální stenózy příznivě ovlivňovat přidruženou koronární nemoc.

1.7. Aortální stenóza a koronární nemoc

Výskyt obou onemocnění se částečně překrývá: asi polovina pacientů s aortální stenózou má v době operace koronarograficky prokázané významné stenózy věnčitých tepen (Chan 2003, Roberts, 2005, Čerbák, 2006) avšak jen malé procento pacientů s významnou koronární nemocí má aortální stenózu. Velmi podobný je charakter iniciální léze chlopně a aterosklerotického plátu. Na rozdíl od tepenného plátu však v chlopně lézi nejsou buňky hladké svaloviny, jejich roli zde přejímají myofibroblasty. V dalším průběhu se však oba procesy rozcházejí: hlavní rozdíl oproti koronární ateroskleróze je, že vývoj aortální stenózy je vždy chronický. Dominantní roli hraje kalcifikace a postupně i aktivní tvorba kosti. Není známo, že by na aortální chlopni docházelo k projevům nestability, např. ruptury s trombozou plátu.

2. Cíl práce

Aortální skleróza je považována za iniciální stadium aortální stenózy a je stavbou velmi podobná aterosklerotickému plátu. U většiny pacientů se sklerózou aortální chlopně však stenóza nevzniká. Pokud ano, charakteristickým rysem progresu k hemodynamicky významné vadě je kalcifikace.

Cílem naší práce bylo zjistit asociaci některých nově navrhovaných rizikových faktorů s kalcifikovanou aortální stenózou. Proto jsme srovnali dvě skupiny pacientů s prokázanými projevy aterosklerózy, které se od sebe lišily stupněm kalcifikace chlopně: skupinu pacientů s významnou koronární nemocí a aortální stenózou proti kontrolní skupině pacientů s významnou koronární nemocí a pouze neobstrukční aortální sklerózou.

V práci jsme si položili tyto otázky:

- 1/ Liší se kardiovaskulární rizikový profil pacientů s aortální sklerózou a aortální stenózou nereumatické etiologie v souboru s významnou koronární nemocí?
- 2/ Jaké je kalciové skóre aortální chlopně pacientů s aortální stenózou a sklerózou hodnocené pomocí multidetektorové výpočetní tomografie?
- 3/ Existuje nezávislá asociace hladin C-reaktivního proteinu a adhezivních molekul s kalcifikovanou aortální stenózou u pacientů s významnou koronární nemocí?
- 4/ Existuje nezávislá asociace hladin big endotelinu-1 s kalcifikovanou aortální stenózou u pacientů s významnou koronární nemocí?
- 5/ Existuje nezávislá asociace parametrů metabolismu kalcia s aortální stenózou u pacientů s významnou koronární nemocí a bez významné dysfunkce ledvin?

3. Metodika

Studie probíhala na I. interní klinice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Plzni a v Centru kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně. Práce je registrována v systému National Institutes of Health a FDA ClinicalTrials.gov pod číslem NCT 00375336. Je grantovým projektem IGA MZ NR 8306-5, jehož je autorka zodpovědnou řešitelkou. Protokol byl schválen Vědeckou radou LF UK a Etickou komisí LF UK a FN v Plzni. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se vstupem do studie a prováděnými výkony.

3.1. Soubor

Od ledna 2005 do června 2006 byli prospektivně zařazováni konsektivní pacienti přijatí elektivně k hospitalizaci ke komplexnímu kardiologickému vyšetření včetně selektivní koronarografie a echokardiografie z obvyklých indikací: anamnéza bolestí na hrudi, námahové dušnosti nebo únavnosti a synkop.

Pacienti s angiograficky významnou koronární nemocí byli zařazováni do 2 skupin:

1. Pacienti s aortální sklerózou a významnou koronární nemocí
2. Pacienti s aortální stenózou (aspoň středně významná, $AVA < 1 \text{ cm}^2$ nebo střední gradient $\geq 30 \text{ mmHg}$) a významnou koronární nemocí

Vstupní kritéria

Muži i ženy bez omezení věku, jimž bude provedena do 3 měsíců od zařazení do studie

- 1/ selektivní koronarografie na I. interní klinice FN Plzeň (skupina 1, 2) nebo na CKTCH Brno (skupina 1) s průkazem významné stenózy koronární tepny více než 50 % průsvitu na jedné nebo více koronárních tepnách.
 - 2/ Echokardiografické vyšetření s průkazem aortální stenózy ($AVA < 1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, nebo střední gradient $\geq 30 \text{ mmHg}$) (skupina 1) nebo aortální sklerózy (skupina 2)
-

Vylučovací kritéria

Revmatická choroba srdeční
(definována jako aortální stenóza s fúzí komisur + revmatické postižení mitrální chlopně)
Stav po náhradě aortální chlopně
Vrozené komplexní srdeční vady (kromě dvojcípé aortální chlopně)
Středně významná až významná aortální insuficience (stupně >2 / 4)
Marfanův syndrom
Infekční endokarditida
Hypertrofická obstrukční kardiomyopatie
Akutní koronární syndrom v posledních 3 měsících
Těžké srdeční selhání funkčně NYHA IV
Závažné postižení pohyblivosti
Těžké selhání ledvin s nutností dialýzy
Závažné systémové nebo jiné choroby významně limitující prognózu pacienta
(např. známý karcinom, cirhoza jater)
Primární hyperparatyreóza
Nespolupráce pacienta

Za hospitalizace byla provedena následující vyšetření podle standardního protokolu: anamnéza, fyzikální vyšetření, laboratorní odběry, EKG, echokardiografické a koronarografické vyšetření. Léčebný postup vycházel z výsledků vyšetření.

3.2. Anamnéza

Odebrali jsme anamnézu rizikových faktorů aterosklerózy a proběhlých kardiovaskulárních příhod, operace srdce a cév. Diagnóza hypertenze byla definována anamnézou antihypertenzní medikace nebo systolického krevního tlaku (STK) >140 mmHg nebo diastolického krevního tlaku (DTK) >90 mmHg. Hyperlipidemie byla definována jako hladina celkového cholesterolu >5 mmol/l nebo LDL cholesterolu >3 mmol/l, nebo hypolipidemická léčba. Diabetes mellitus byl definován hladinou glykemie nalačno >6,99 mmol/l, nebo léčbou perorálním antidiabetikem nebo inzulinem.

Klinický stav: anginu pectoris jsme hodnotili stupnicí Canadian Cardiovascular Society (CCS), dušnost, únavnost a palpitace byly hodnoceny stupnicí New York Heart Association (NYHA). Zaznamenali jsme medikamentózní léčbu (antihypertenziva, hypolipidemika, PAD, antiagregační ev. antikoagulační léčba, anamnéza perorálního příjmu kalcia n. preparátů obsahujících vitamin D).

3.3. Fyzikální vyšetření a EKG

Výška a hmotnost pacienta byly měřeny ve spodním prádle bez bot, z hodnot byl spočten index tělesné hmotnosti (BMI). Obvod pasu byl měřen nad spina iliaca přes pupek. Kazuální krevní tlak byl měřen za standardních podmínek, uvedené hodnoty jsou průměrem ze 2 měření.

Při přijetí byl všem pacientům registrován klidový, standardní 12 svodový EKG záznam.

3.4. Laboratorní vyšetření

Odběr žilní krve byl na obou pracovištích prováděn stejným způsobem mezi 6. a 7. hodinou ránní po 12 hodinovém lačnění.

Ke všem biochemickým vyšetřením byl použit odběrový systém Vacuette (Greiner Bio-One, Kremsmuenster, Rakousko): pro sérové náběry zkumavky s přidavkem gelu pro urychlení srážení a pro náběry z plazmy zkumavky s EDTA K3. Vzorky pro stanovení z plazmy byly transportovány k separaci na ledové tříšti. Separace séra nebo plazmy od krvinek byla provedena do 30 - 60 min. po náběru. Vzorky byly centrifugovány 10 minut rychlostí 1000 otáček/min. Alikvoty séra i plazmy byly na místě zmrazeny na -70 st. C.

Vzorky pacientů vyšetřených v CKTCH Brno byly dopravovány na suchém ledu v pravidelných intervalech do Plzně. Analýzy všech vzorků byly provedeny v ÚKBH nebo Úseku imunochemické diagnostiky ONM Fakultní nemocnice v Plzni pomocí komerčně dostupných sprav. Za hospitalizace byl proveden 24 hodinový sběr moči.

Základní biochemické a hematologické testy: FW, krevní obraz, AST, ALT, ALP, hladina fibrinogenu, bilirubin, urea, kreatinin, Na, K, Cl, glykémie, lipidogram, byly provedeny běžně užívanými standardními metodikami v biochemické laboratoři Ústavu klinické biochemie a hematologie (ÚKBH) FN Plzeň nebo ve FN U sv. Anny Brno.

Glykovaný Hb (HbA1c) byl stanoven vysokoúčinnou kapalinovou iontoměničovou chromatografií na analyzátoru G7 firmy Tosoh (Tosoh Bioscience, South San Francisco, Kalifornie, USA)

Hladina neionizovaného Ca, P a kreatininu ze všech vzorků byly stanoveny v ÚKBH FN Plzeň fotometricky (Olympus Diagnostica, Clare, Irsko). Odpady Ca/P do moči byly

stanoveny: P fotometricky soupravou Olympus (Olympus Diagnostica, Clare, Irsko) na analyzátoru Olympus AU 2700 (Olympus Diagnostica, Clare, Irsko) a Ca atomovou absorpční spektrofotometrií na Aanalyst 100 (Perkin Elmer, Wellesley, Massachusetts, USA).

Acidobazická rovnováha a ionizované Ca byly stanoveny v arteriální krvi odebrané za katetrizace na analyzátoru ABL 700 (Diamond Diagnostics, Holliston, Massachusetts, USA).

Clearance kreatininu byla spočtena vzorcem podle Cockrofta-Gaulta.

Homocystein: ze séra, enzymatickým optickým testem na analyzátoru Olympus AU 400 (Carolina Liquid Chemistries, Brea, Kalifornie, USA).

Ultrasenzitivní CRP: ze séra, particle enhanced imunoturbidimetry (Orion Diagnostica OY, Espoo, Finsko) .

Solubilní(s) ICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin: ze séra, enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) (BioSource Europe S.A, Nivelles, Belgie).

Big endotelin-1: ze séra, ELISA (Peninsula Laboratories Inc. San Carlos, Kalifornie, USA).

Intaktní PTH: ze séra, chemiluminiscenční imunoanalýza Access (Beckmann Coulter, Inc. Fullerton, Kalifornie, USA).

Reprodukovatelnost všech stanovení byla v souladu s deklaroványi hodnotami uváděnými výrobcem.

25-hydroxyvitamin D3 z plazmy radioimunoesejí (Immunodiagnostic Systems, Ltd., Tyne and Wear, Anglie). Stanovení provedena duplicitně: intraassay variabilita - vypočtena jako průměrný variační koeficient mezi stanoveními v duplikátech - je 4,6%, interassay variabilita - vypočtena jako relativní směrodatná odchylka mezi výsledky stanovení kitových kontrolních vzorků ve všech analýzách - na hladině 30 je 5,58%, na hladině 120 je 3,68%.

1, 25-dihydroxyvitamin D3 byl stanoven ze séra radioimunoesejí (Immunodiagnostic Systems, Ltd., Tyne and Wear, Anglie). Stanovení provedena duplicitně: intraassay variabilita - vypočtena jako průměrný variační koeficient mezi stanoveními v duplikátech - je 5,46%. Interassay variabilita - vypočtena jako relativní směrodatná odchylka mezi výsledky stanovení kitových kontrolních vzorků ve všech analýzách - na hladině 20 je 7,28% a na hladině 60 je 6,71%.

3.5. Echokardiografické vyšetření

Všem pacientům bylo provedeno standardní echokardiografické transtorakální (TTE) vyšetření, při omezené vyšetřitelnosti neumožňující spolehlivé hodnocení doplnil vyšetřující transesofageální echokardiografii (TEE) (přístroje iE 33, Philips, Andover, USA, GE System

FiVe a GE Vivid Five, Horten, Norsko). Vyšetření bylo zaznamenáno na videokazetu nebo CD. K zajištění kvality bylo 10 náhodně vybraných záznamů hodnoceno druhým kardiologem, zkušeným echokardiografistou s interpersonální variabilitou měření do 7%. Diskrepance v hodnocení byly řešeny konsensem hodnotících.

Rozměry srdečních oddílů byly hodnoceny z dvourozměrné echokardiografie (2D) n. 2D kontrolovaným M-modem. Získané hodnoty byly průměrem tří měření.

Aortální chlopeň a ascendentní aorta

Morfologie aortální chlopně a počet cípů byly hodnoceny z krátké osy na úrovni baze z parasternální projekce nebo transezofageálně. Dvojcípá aortální chlopeň byla definována přítomností 2 komisur a 2 aortálních cípů z parasternální projekce nebo při omezené vyšetřitelnosti z TEE z projekce ze středního jícnu v krátké ose.

Při průkazu aortální stenózy byla provedena její kvantifikace: maximální a střední gradienty byly spočteny modifikovanou Bernoulliho rovnicí z maximální a střední rychlosti transaortálního průtoku kontinuálním Dopplerem. Area aortální chlopně (AVA) byla spočtena rovnicí kontinuity a indexovaná na tělesný povrch (body surface area, BSA) dle Duboisových. Stupeň regurgitace byl hodnocen semikvantitativně z plochy a šířky regurgitační trysky podle platných doporučení American Society of Echocardiography (ASE) (Zoghbi, 2003). Termíny žádná, mírná střední byly označeny jako 0, 1 a 2.

Aortální skleróza byla definována jako zvýšená echogenita, ztlustění nebo kalcifikace cípů, vrcholová rychlost $\leq 2,5$ m/s, střední gradient < 10 mmHg. Stupeň aortální sklerózy hodnocen ve škále 0-3 (Chandra, 2004, Stewart 1997) 0 - normální, 1 - mírná, tj. lehké změny jednoho cípu, 2 - střední středně těžké postižení dvou nebo rozsáhlé postižení jednoho cípu 3 - těžké těžké postižení dvou nebo třech cípů.

Aortální stenóza definována jako zvýšená echogenita, ztlustění nebo kalcifikace a omezená pohyblivost cípů, AVA < 1 cm², střední gradient ≥ 30 mmHg.

Aorta byla měřena ve 2D v dlouhé ose parasternálně metodou vedoucího okraje podle standardních kritérií na úrovni aortálního anulu, Valsalvových sinů, sinotubulární junkce a proximální ascendentní aorty 1-1.5 cm od sinotubulární junkce (Roman, 1989).

Kalcifikace ascendentní aorty byla definována jako fokální nález vyšší echogenity a ztlustění stěny kořene aorty.

Morfologie a funkce ostatních chlopní byla hodnocena dle platných doporučení ASE (Schiller, 2003). Kalcifikace mitrálního anulu byla definována jako hyperechogenní struktura při bazi cípů mitrální chlopně.

Funkce levé komory

Ejekční frakce byla stanovena z dvourozměrné echokardiografie biplanárně modifikovanou Simpsonovou metodou.

Diastolická funkce levé komory byla hodnocena z rychlosti transmitrálního průtoku a rychlosti pohybu laterálního prstence tkáňovým dopplerem.

Hmotnost levé komory byla spočtena vzorcem podle doporučení American Society of Echocardiography (Lang, 2005). Kriteřiem hypertrofie levé komory byl index hmotnosti levé komory $>115 \text{ g/m}^2$ u mužů a $>95 \text{ g/m}^2$ u žen.

3.6. Selektivní koronarografie

Byla provedena standardní metodikou přístupem z a. femoralis v pravém třísele v lokální anestezii. Nemocnému byla podána po zavedení sheathu dávka 2 500-3 000 j. heparinu, která nebyla po vyšetření neutralizována. Významná stenóza věnčité tepny byla definována jako více než 50% průsvitu. Ze skiografie byla vyšetřujícím kvalitativně hodnocena přítomnost kalcifikací v aortě: ano/ne, a semikvantitativně v aortální chlopni: žádné/lehké/masivní a v mitrálním anulu: ano/ne, a v koronárních tepnách: žádné/fokální/difuzní.

Počet postižených tepen jsme hodnotili: jedna/mnohočetné postižení (významná léze ≥ 2 tepen)/ kmen levé věnčité tepny. V souladu s platnými doporučeními pro diagnostiku chlopenních vad (Bonow, 2006) nebyly v případě souladu kliniky a echokardiografie rutinně invazivně měřeny transaortální gradienty.

3.7. Multidetektorová výpočetní tomografie (MDCT)

U všech pacientů s aortální sklerózou a plzeňského vzorku pacientů s aortální stenózou bylo provedeno nativní vyšetření na 64-detektorovém CT (Sensation 64, Siemens, Forchheim, SRN) s EKG triggeringem a expozicí v diastole. Pacienti byli vyšetřeni v poloze vleže v inspiriu. Byly zvoleny tyto skenovací parametry: kolimace 2 x (32 x 0.6 mm), voltáž 80 kV, effective tube current-time product $30 \text{ mAs}_{\text{eff}}$. Rekonstrukce dat: šíře řezu 3 mm. Ke zpracování použit software CaScore (Siemens Forchheim, SRN). Hodnocení prováděl jeden radiolog bez znalosti echokardiografického a klinického nálezu. Byl hodnocen objem kalcia v aortální chlopni v mikrolitrech a hmotnost aortálního kalcia v miligramech kalcium hydroxyapatitu.

3.8. Statistické zpracování

Ke statistickému hodnocení jsme použili software Statgraphics Centurion Version XV (Statpoint Inc., Herndon, Virginia, USA). Kontinuální proměnné jsou uvedeny jako průměr \pm směrodatná odchylka nebo medián a 25. a 75. percentil, pokud data neodpovídala normálnímu rozložení. Kategorické proměnné uvádíme jako počet a procento. Ke srovnání mezi skupinami jsme použili t -test nebo Mann Whitney U test, u kategorických proměnných chi-kvadrát test nebo Kruskal Wallisův test. K univariální analýze byl použit Spearmanův pořadový test a metoda lineární regrese. Nezávislá asociace PTH, vitamínu D, sICAM-1, VCAM-1, sE-selectinu, big endotelinu-1 s patologií aortální chlopně byla hodnocena v modelu multivariální logistické regrese. Odds ratio (OR) je uvedeno s 95% intervaly spolehlivosti (IS). Za statisticky významné jsme považovali hodnoty $p < 0,05$.

4. Výsledky

4.1. Soubor

Do studie jsme zařazovali po sobě jdoucí pacienty s angiograficky významnou koronární nemocí a alespoň středně významnou aortální stenózou nebo neobstrukční aortální sklerózou.

Na I. interní klinice FN Plzeň bylo od 1.1. 2005 do 30.6. 2006 katetrizačně vyšetřeno celkem 3398 pacientů, z toho 2210 pacientů mělo akutní koronární syndrom, 681 koronarografický nálezn bez významných stenóz. Ze zbývajících 507 pacientů s významnou koronární nemocí mělo aortální sklerózu 155 pacientů. Z nich bylo po zhodnocení vylučovacích kritérií do studie zařazeno 115 a po vyřazení pacientů s neúplnými daty do finální analýzy zařazeno 101 pacientů.

Ve stejném období bylo na tomto pracovišti katetrizačně vyšetřeno pro aortální stenózu 59 pacientů, z nich významnou koronární nemoc mělo 32 pacientů (54%). Z nich bylo po zhodnocení vylučovacích kritérií a vyřazení pacientů s neúplnými daty do finální analýzy zařazeno 29 pacientů.

. V CKTCH bylo za období od 1.1. 2005 do 30.6. 2006 katetrizačně vyšetřeno celkem 2344 pacientů, z toho aortální stenózu mělo 209 pacientů, z nich aortální stenózu a významnou koronární nemoc mělo 120 pacientů (57%). Z nich bylo po zhodnocení vylučovacích kritérií do studie zařazeno 108 a po vyřazení pacientů s neúplnými daty do finální analýzy zařazeno 98 pacientů.

Do finální analýzy dat tak bylo zařazeno celkem 228 pacientů s významnou koronární nemocí rozdělených do skupin: s aortální stenózou (n=127) a aortální sklerózou (n=101).

4.2. Základní anamnestické, klinické a laboratorní charakteristiky

4.2.1. Anamnéza

Základní charakteristiky souboru ukazuje tab. 4.1. Pacienti s aortální stenózou byli starší, v obou souborech převládali muži. Zastoupení hlavních kardiovaskulárních rizikových faktorů bylo v obou skupinách podobné a velmi vysoké: dva a více rizikových faktorů mělo 87% pacientů s aortální stenózou a 95% s aortální sklerózou. Oba soubory se nelišily ve výskytu hypertenze, avšak pacienti s aortální stenózou měli vyšší systolický krevní tlak. Tento rozdíl se oslabil po adjustaci na věk a pohlaví, ale zůstal statisticky významný (odds ratio, OR 1,02, 95% interval spolehlivosti [IS] 1-1,04, p=0,041). V obou souborech bylo 15% současných a 49% bývalých kuřáků. Ve skupině s aortální stenózou se vyskytovala méně často porucha

metabolismu ve smyslu metabolického syndromu nebo diabetu mellitu než u pacientů s aortální sklerózou, rozdíl však nebyl statisticky významný. V obou skupinách shodně mělo 53% pacientů nadváhu (BMI>25), 33% pacientů bylo obézních (BMI>30).

Nejčastějším symptomem aortální stenózy (tab. 4.2.) byla podle očekávání dušnost, překvapivě často léčená kličkovými diuretiky: furosemid bralo 35% pacientů s aortální stenózou, zatímco pouze 18% ve skupině s aortální sklerózou.

Anamnézu kardiovaskulárních příhod ukazuje tab. 4.2. Pacienti s aortální stenózou, ačkoli byli starší, měli v anamnéze méně dalších klinických manifestací aterosklerózy, jako jsou infarkt myokardu, cévní mozkové příhody nebo ischemická choroba dolních končetin. Anamnézu předchozí perkutánní koronární intervence mělo 10 (8%) s aortální stenózou oproti 20 (19%) pacientů s aortální sklerózou, po revaskularizační operaci myokardu byli 4 pacienti s aortální stenózou a jeden s aortální sklerózou.

4.2.2. Medikamentózní léčba

Antihypertenzní medikaci dostávali v době vyšetření prakticky všichni hypertonici obou skupin (94% s aortální stenózou a 98% s aortální sklerózou), struktura medikace však byla odlišná (tab. 4.3. a grafy 4.1., 4.2.). Nejčastějšími léky v obou skupinách byly betablokátory, ACE inhibitory byly u aortální stenózy podávány méně často (36 vs. 71%, $P<0,001$) a naopak thiazidy častěji (37% vs. 17%, $p=0,002$) než u aortální sklerózy.

Nejistili jsme významné rozdíly v hypolipidemické léčbě (tab. 4.4.). V celém souboru bylo léčeno 75% pacientů s hyperlipidemií, v obou skupinách naprosto převažovaly statiny (94%) .

4.2.3. Základní laboratorní parametry

Lipidogram ukazuje tab 4.5. Pacienti s aortální stenózou měli vyšší hladinu lipoproteinu (a) než ti s aortální sklerózou, v ostatních parametrech lipidogramu včetně poměru celkového ku HDL cholesterolu se obě skupiny významně nelišily. V obou skupinách měla právě polovina pacientů hladinu celkového cholesterolu >5 mmol/l nebo LDL >3 mmol/l.

Pacienti s aortální stenózou se nelišili od těch s aortální sklerózou v hodnotě kreatininu ($95,8\pm 24$, rozmezí 57-220 $\mu\text{mol/l}$, vs. $95,7\pm 20$, rozmezí 11,9-190 $\mu\text{mol/l}$, $p=0,94$) ani v clearance kreatininu po adjustaci na věk ($1,12\pm 0,4$ ml/s vs. $1,25\pm 0,3$ ml/s, $p=0,9$). Pacienti s aortální stenózou však měli vyšší hladinu urey než s aortální sklerózou ($7,6\pm 7,4$, rozmezí 3,3-19,7 mmol/l vs. $5,9\pm 5,6$, rozmezí (2,9-13,4), mmol/l $p<0,001$) a vyšší urikemii (364 ± 99 vs

318±92 μmol/l, p <0,001). Mezi skupinami nebyly významné rozdíly v hladině homocysteinu (13,9±5 μmol/l vs. 14,2±3,9 μmol/l, p=0,19), ani v kompenzaci diabetu (hemoglobin A1c 5,8±1,7% v obou skupinách). Dvě třetiny diabetiků měly hladinu hemoglobinu A1c nad doporučenou hladinou 4,5%.

4.3. Echokardiografické nálezy

Výsledky shrnuje tab. 4.6. Obě skupiny se nelišily v rozměru a systolické funkci levé komory, měli očekávaně těžší stupeň hypertrofie levé komory, vyšší hodnota E/Ea svědčí pro vyšší stupeň diastolické dysfunkce ve skupině s aortální stenózou. Hypertrofii levé komory mělo v obou skupinách celkem 168 pacientů (72%), a to 112 (88%) pacientů ze skupiny s aortální stenózou a 56 (53%) pacientů s aortální sklerózou. Ve skupině s aortální stenózou mělo 19% plicní hypertenzi (systolický gradient na trikuspidální chlopni >25 mmHg), zatímco ve skupině s aortální sklerózou pouze 8%. Těžká plicní hypertenze (systolický gradient na trikuspidální chlopni >64 mmHg [Malouf, 2001]) se v našem souboru nevyskytla.

4.4. Koronarografické nálezy

Charakteristiky nálezů shrnuje tab. 4.7. Pacienti s aortální stenózou měli častěji stenózu jedné tepny a postižení kmene levé věnčité tepny, rozdíl v rozložení nálezů mezi oběma skupinami byl těsně pod hranicí statistické významnosti.

4.5. Hodnocení kalcifikace aortální chlopně multidetektorovou výpočetní tomografií

Kalciová skóre aortální chlopně byla hodnocena u 21 pacientů s aortální stenózou a 88 pacientů s aortální sklerózou. Množství kalcia ve stenotické chlopni bylo o řád vyšší než u pacientů s aortální sklerózou (tab.4.8 a grafy 4.3. a 4.4.). S jedinou výjimkou všichni pacienti s aortální stenózou měli masivně kalcifikovanou aortální chlopeň.

Hmotnostní i objemové kalciové skóre ve skupině s aortální stenózou dobře korelovalo s maximálním a středním gradientem, pod hranicí významnosti při nízkém počtu vyšetřených zůstala korelace s indexovanou plochou ústí (AVAI) (tab. 4.9.).

Ve skupině s aortální sklerózou jsme dále porovnali kalciová skóre se semikvantitativní škálou echokardiografického hodnocení (tab. 4.10.). Skóre jednotlivých skupin se však značně překrývala. Echokardiografie relativně nejlépe dokázala odlišit těžkou aortální sklerózu od sklerózy lehké nebo střední (stupeň 1 a 2), avšak i tento rozdíl byl hluboko pod hranicí statistické významnosti (p=0,36). V našem souboru tedy echokardiograficky hodnocený stupeň ztlustění neodrážel stupeň kalcifikace aortální chlopně.

4.6. C-reaktivní protein, adhezivní molekuly

Rozložení hodnot jednotlivých ukazatelů a neadjustované srovnání mezi skupinami ukazují grafy 4.5.- 4.8. a tab. 4.11.

Mezi jednotlivými markery a hladinou C-reaktivního proteinu byly slabé, ale statisticky významné korelace (tab. 4.12.). Po adjustaci na věk, pohlaví a řadu rizikových faktorů (model 1, tab 4.13.) jsme prokázali nezávislou pozitivní asociaci aortální stenózy se sVCAM-1 a negativní asociaci s se sICAM-1. Asociace sICAM-1 byla však oslabena pod hranici významnosti po zařazení C-reaktivního proteinu, sVCAM-1, sE-selectinu a big endotelinu-1 do modelu (model 2, tab 4.13.).

4.7. Big endotelin-1

Rozložení hodnot ukazuje graf. 4.9. a tab. 4.14. a.

Zjistili jsme významnou nezávislou asociaci aortální stenózy s hladinou big endotelinu-1, a to v multivariantním adjustovaném modelu 1 i v modelu 2 (4.14.b.) Protože endotelin je markerem stupně srdečního selhání, vložili jsme do multivariantního modelu ještě stupeň NYHA, asociace se tím mírně oslabila, zůstala však nadále vysoce významná (OR=1,10, 95% IS 1,07 - 1,15).

Dále jsme stratifikovali hodnoty big endotelinu-1 uvnitř skupin podle stupně dušnosti. Ve skupině s aortální stenózou měli pacienti s dušností (NYHA II-IV) vyšší hladinu big endotelinu-1 než ve třídě NYHA I: 429 (335;539) vs. 315 (279;368) ng/ml, $p=0,006$ [hodnoty uvedeny jako medián (25.;75. percentil)]. Ve funkční třídě NYHA I však bylo jen 11 pacientů. Neprokázali jsme korelaci mezi hladinou big endotelinu a charakteristikami funkce levé komory nebo významnosti vady.

Ve skupině pacientů s aortální sklerózou jsme závislost mezi hodnotou big endotelinu-1 a charakteristikami levé komory ani symptomatologií neprokázali.

4.8. Metabolismus kalcia

Rozložení hodnot sérového intaktního PTH a neadjustované srovnání parametrů metabolismu kalcia mezi skupinami ukazuje tabulka 4.15. a grafy 4.10. a 4.11. Hladina PTH korelovala s hladinou vitamínu D (25-OH D3) ($r=-0,31$, $p<0,001$) a s věkem ($r=0,19$, $p=0,004$). Ve skupině s aortální stenózou mělo 14 pacientů (11%) a ve skupině s aortální sklerózou 3 (3%) hladinu PTH vyšší než udávaný normál 88 pg/ml.

Po adjustaci na hladinu vitamínu D, věk, pohlaví, BMI a clearance kreatininu jsme v našem souboru zjistili významnou nezávislou asociaci hladiny sérového intaktního PTH s aortální stenózou (tab. 4.16).

Nezjistili jsme významné rozdíly mezi oběma skupinami v sérových hladinách fosforu a ionizovaného i neionizovaného kalcia a v 24-hodinovém odpadu kalcia do moči. 24-hodinový odpad fosforu do moči byl u pacientů s aortální stenózou statisticky významně vyšší než u pacientů se sklerózou.

5. Diskuse

5.1. Soubor

Na obou pracovištích měla o něco více než polovina pacientů s aortální stenózou při předoperačním vyšetření významnou koronární nemoc. Podobné zastoupení přidružené koronární nemoci bylo opakovaně publikováno ve velkých souborech z rozvinutých zemí (Chan, 2003, Peltier, 2003, Roberts, 2005).

Podíl pacientů s významnou koronární nemocí na celkovém počtu pacientů s vadou se přes lehce odlišný způsob reference do obou center významně nelišil.

I. interní klinika FN v Plzni poskytuje komplexní kardiologickou péči včetně kardiochirurgie pro pacienty Plzeňského a částečně Karlovarského kraje. Centrum kardiiovaskulární a transplatační chirurgie v Brně přijímá ke katetrizačnímu vyšetření pouze pacienty, u nichž je již na základě předchozího neinvazivního vyšetření navrhováno operační řešení vady. Pacienti vyšetření v CKTCH Brno byli nevýznamně starší než pacienti s aortální stenózou zařazení v Plzni, nezjistili jsme významné rozdíly v základních klinických charakteristikách pacientů téže diagnózy mezi oběma centry.

5.2. Základní anamnestické, klinické a laboratorní charakteristiky

Pacienti s aortální stenózou v našem souboru byli starší než s aortální sklerózou, nebyly významné rozdíly ve výskytu kardiiovaskulárních rizikových faktorů, který byl v obou skupinách velmi vysoký. Tento nálezný podporuje známou asociaci rizikových faktorů s kalcifikací aortální chlopně.

V našem souboru byl v porovnání s některými publikovanými daty vyšší výskyt hypertenze (83%). V Cardiovascular Health Study (Stewart, 1997) mělo hypertenzi 55% pacientů s kalcifikací aortální chlopně. Rozdíl však patrně odráží především zpřísnění kritérií hypertenze, protože systolický tlak byl stejný jako u našich pacientů. Navíc klinicky manifestní ICHS mělo v Cardiovascular Health Study 25% pacientů s kalcifikací aortální chlopně, zatímco v našem souboru byla významná koronární nemoc vstupním kritériem. V souboru 220 pacientů s nereumatickou významnou aortální stenózou (Peltier, 2003) bylo hypertoniků 55%, avšak pouze 47% pacientů mělo významnou koronární nemoc.

Naopak hladiny celkového cholesterolu byly u našich pacientů nižší (~ 5 mmol/l) než v obou uvedených souborech (5,6-5,7 mmol/l).

V našem souboru jsme zjistili vyšší systolický krevní tlak u pacientů s aortální stenózou oproti těm se sklerózou, hodnota diastolického tlaku se nelišila. Tento rozdíl je jen částečně vysvětlitelný věkem a ukazuje na vyšší podíl pružnickové hypertenze spojený s aortální stenózou. Určitou roli v horší kontrole krevního tlaku u pacientů s aortální stenózou však může hrát i obava z nežádoucích účinků a s ní spojená menší agresivita v medikamentózní léčbě u pacientů s hemodynamicky významnou vadou.

U většiny pacientů byly rizikové faktory medikamentózně intervenovány, přesto byla kontrola všech rizikových faktorů v obou skupinách souboru nedostatečná.

V medikamentózní léčbě hypertenze byly nejčastěji podávány betablokátoři a thiazidová diuretika. ACE inhibitory nebo AT II blokátory bralo 51% hypertoniků s aortální stenózou. Tento nálezný je ve shodě s literárními údaji (Rosenhek, 2004) a nepřímě nasvědčuje jejich dobré toleranci. Klinickou praxi však teprve nedávno podpořila prospektivní randomizovaná studie, v níž nasazení a vysazení ACE inhibitorů u aortální stenózy nebylo spojeno s významnými nežádoucími účinky (Jimenez-Candil, 2005). Nepotvrdily se tak obavy z rizika náhlého poklesu afterloadu s projevy koronární hypoperfuze.

Za nepříznivé považujeme vysoké procento pacientů s aortální stenózou, kteří užívali kličková diuretika. Symptomatický pacient s šelestem by měl být echokardiograficky vyšetřen a při diagnóze aortální stenózy indikován k operaci, nikoli k medikamentózní léčbě. Přitom časový odstup mezi správnou diagnózou a diagnostickou hospitalizací může dnes při dostatečně kapacitě kardiologických pracovišť být řádově několik dní.

Nejčastější symptomatologií aortální stenózy byla u našich pacientů v souladu s literárními údaji dušnost (Antonini-Canterin, 2003) a nejméně časté synkopy, dle očekávání byla častější angina pectoris.

Pacienti s aortální stenózou měli nižší hladinu lipoproteinu (a), avšak nelišili se v ostatních hodnotách lipidogramu, ani v poměru HDL/celkový cholesterol, který byl v jedné studii spojen s rychlejší progresí aortální stenózy (Yilmaz, 2004). Vyšší hladinu urey a urikemie pacientů s aortální stenózou si vysvětlujeme diuretickou medikací s vysokým podílem kličkových diuretik.

5. 3. Echokardiografické nálezy

Významným rysem našeho souboru s aortální stenózou byl velmi nízký podíl echokardiograficky diagnostikované bikuspidální aortální chlopně. Literární data o podílu vrozených malformací v excidových chlopních se velmi liší (5-40%) podle výběru souboru,

navíc ke správnému určení morfologie je třeba podrobné vyšetření, často včetně histologie kalcifikované raře. Právě v takto podrobné několikaleté studii více než 900 vyšetření, která provedl jeden patolog v jediném centru (Roberts, 2005), byla bikuspidální aortální chlopeč zjištěna u 37% pacientů kteří podstoupili náhradu chlopeč s koronární revaskularizací a odpovídali věkem a pohlavím naší skupině. Výskyt bikuspidální chlopeč v naší i jiných pracích skutečně může být mírně odlišný, avšak rozdíl naznačuje, že u nejtěžších kalcifikovaných vad může být echokardiografická diagnostika morfologie obtížná a méně spolehlivá.

Pacienti s aortální stenózou se nelišili v enddiastolickém průměru a ejekční frakci levé komory, vyšší stupeň hypertrofie levé komory byl podle očekávání spojen s vyšším stupněm diastolické dysfunkce. K hodnocení diastolické funkce levé komory jsme použili poměr rychlosti transmitrálního průtoku a rychlosti anulu tkáňovou dopplerovskou echokardiografií, který jediný z parametrů diastolické dysfunkce má lineární průběh. Vzhledem k masivním kalcifikacím aortální chlopeč jsme považovali za vhodnější měření rychlosti laterálního anulu.

Ve skupině s aortální stenózou mělo 19% plicní hypertenzi, což je ve shodě s nejčastěji udávaným rozmezím 16-23% (Čerbák, 2004), zatímco ve skupině s aortální sklerózou pouze 8%. Těžká plicní hypertenze se v našem souboru překvapivě nevyskytla, v největší retrospektivní studii ji Malouf a spolupracovníci (2001) zjistili u 5% pacientů s významnou aortální stenózou. Nabízí se vysvětlení, že koronární nemoc vedla k časnější manifestaci obtíží před rozvojem těžké plicní hypertenze.

Pacienti s aortální stenózou měli lehce širší aortu na úrovni Valsalvových sinů a proximální ascendentní aorty, což je ve shodě s literaturou (Novaro, 2001). V souladu s našimi předchozími nálezy (Linhartová, 2007) nekorelovala šíře aorty s transaortálními gradienty. Šíře kořene aorty u pacientů s bikuspidální chlopeč se nelišila od trikuspidálních, počet pacientů s bikuspidální chlopeč však byl příliš malý pro validní statistické hodnocení.

5.4. Koronarografické nálezy

Pacienti s aortální stenózou měli častěji postižení kmene levé věnčité tepny, což je vysvětlitelné anatomickými poměry. Tento nálezy byl klinicky významný pro stanovení rozsahu a urgencye kardiochirurgického výkonu u jednotlivých pacientů, samotná indikace k výkonu byla většinou dána přítomností symptomatické vady. V souladu s doporučeními (Bonow, 2006) se na obou zúčastněných pracovištích provádí rutinně předoperačně pouze selektivní koronarografie, invazivní měření gradientů je indikováno jen při nejednoznačnosti echokardiografických nálezů.

5.5. Hodnocení kalcifikace aortální chlopně multidetektorovou výpočetní tomografií (MDCT)

V podskupině pacientů vyšetřených MDCT jsme zjistili významně vyšší hmotnost a objem kalcia v aortální chlopni (hmotnostní a objemové kalciové skóre) pacientů s aortální stenózou oproti těm se sklerózou. Medián objemu kalcia u aortální stenózy byl 19 x vyšší než u aortální sklerózy. Kalciová skóre korelovala s hemodynamickými parametry. Uvnitř skupiny pacientů s aortální sklerózou byla však kalciová skóre velmi variabilní a nekorelovala s echokardiografickým semikvantitativním hodnocením. K tomuto nálezu zatím nemáme literární data. Kalcifikující nemoc aortální chlopně byla historicky nejprve hodnocena echokardiograficky (Stewart, 1997). Echokardiografickou definici aortální sklerózy a stenózy lze rozdělit na hemodynamickou složku (měření rychlostí transaortálního průtoku a rozměru výtokového traktu a následné výpočty arey a gradientů) a složku subjektivní, tj. stupeň ztlustění či kalcifikace chlopně.

Zatímco hodnocení hemodynamiky umožňuje přesnou kvantifikaci vady, hodnocení stupně sklerózy, které bylo použito v několika velkých prospektivních studiích, je vždy ovlivněno subjektem pozorovatele a s ním spojenou variabilitou, a navíc je pouze semikvantitativní.

K přesné kvantifikaci kardiovaskulárních kalcifikací byla poprvé použita tomografie elektronovým paprskem (electron beam tomography, EBT), a to ke kvantifikaci kalcia v koronárních tepnách. Kvantifikace kalcia v aortální chlopni pomocí EBT byla validizována u pacientů s aortální stenózou korelací kalciového skóre přímo s vážením extrahovaného kalcia excidovaných chlopní (Messika-Zeitoun, 2004). Autoři prokázali velmi těsnou korelaci kalciového skóre s hmotností kalcia ($r=0,96$, $p<0,0001$) i s plochou aortálního ústí ($r=0,79$, $p<0,0001$). EBT však nikdy nebylo v České republice k dispozici a po celém světě je postupně nahrazováno MDCT.

První zkušenosti s MDCT u aortální stenózy ukázaly dobrou korelaci mezi hmotností kalcia a echokardiografickými gradienty ($r=0,68$ pro maximální gradient a $r=0,60$ pro střední gradient, pro oba $p<0,001$) (Koos, 2004). Nedávná analýza prokázala velký význam standardizace metodiky: variabilita kalciového skóre v závislosti na EKG triggeringu v 0-90% RR intervalu činila až 39%, autoři proto doporučují diastolickou rekonstrukci v 60% RR intervalu.

V naší práci prezentujeme první zkušenosti s hodnocením kalcifikace chlopně 64-detektorovým CT na pracovišti Radiodiagnostické kliniky ve FN v Plzni. CT potvrdilo kalcifikace v aortální chlopni u všech pacientů. Korelace kalciových skóre s gradienty byla významná a poměrně těsná, vezmeme-li v úvahu, že šlo o malý vzorek pacientů s

hemodynamicky významnou vadou. Naše nálezy potvrzují spolehlivost MDCT pro detekci chlopenní vady, v hodnocení hemodynamiky zůstává nadále zlatým standardem echokardiografie, která je také levnější a není spojena s radiační zátěží.

Uvnitř skupiny pacientů s aortální sklerózou bylo kalciové skóre značně variabilní a nekorelovalo s echokardiografickým semikvantitativním hodnocením. Tento nálezy pokládáme za významný. Spolupodílet se může subjekt pozorovatele, domníváme se však, že zejména odráží skutečnost, že ztlustění aortální chlopně neznamená automaticky kalcifikaci. Nálezy s variabilním množstvím kalcia zahrnované pod diagnózu aortální skleróza pak mohou přispět k vysvětlení, proč v některých studiích (Fox, 2006) nebyla nalezena asociace kalcifikace chlopně s některými markery zánětu.

Echokardiografie u aortální sklerózy tedy umožňuje spolehlivé zhodnocení hemodynamiky, prognostický význam nové informace kalciového skóre aortální chlopně v kontextu aortální sklerózy je třeba dále zkoumat.

5.6 . C-reaktivní protein, adhezivní molekuly

V našem souboru jsme nezjistili nezávislou asociaci hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) s aortální stenózou. Hladina CRP byla v celém souboru relativně vysoká, v obou skupinách mělo 40% pacientů hladinu nad 3 mg/l.

CRP je významným a nezávislým prediktorem vzniku kardiovaskulárních příhod. Jeho význam je zejména v rizikové stratifikaci v rámci primární prevence, kdy hodnoty CRP 1-3 mg/l znamenají intermediární a hodnoty CRP >3 mg/l vysoké riziko kardiovaskulárních příhod (Libby, 2005). I u pacientů s potvrzenou koronární nemocí však hodnoty CRP >3 mg/l predikují vyšší riziko recidivy koronární příhody a komplikací po perkutánní koronární intervenci i po revaskularizační operaci.

Galante a spol. (2001) zjistili u pacientů s významnou kalcifikovanou aortální stenózou vyšší hladinu CRP než u zdravých kontrol s podobným kardiovaskulárním rizikovým profilem. Do studie zařadili pacienty, u nichž byla přítomnost aortální stenózy vlastně jediným "projevem aterosklerózy" s vyloučením jak koronární nemoci a aterosklerózy ostatních tepen, tak i chlopní kongenitálně malformovaných. Tomuto výběru odpovídaly i nízké hladiny CRP ($0,84 \pm 1,4$ mg/l), pozoruhodný je přesto poměrně velký rozptyl hodnot.

Možná asociace CRP s kalcifikací chlopní byla zkoumána i ve Framingham Offspring Study (Fox, 2006). Pacienti s kalcifikacemi chlopní měli vyšší hladinu CRP než bez kalcifikací

(2,4[1,1-5] vs. 2 [1-4,8] mg/l) a podobnou jako naši pacienti, avšak rozdíl nebyl statisticky významný po adjustaci na věk a kardiovaskulární rizikové faktory, a to pro kalcifikace jednotlivých chlopní ani souhrnně. Z celkového počtu více než 2500 pacientů v tomto souboru mělo kalcifikace mitrální nebo aortální chlopně 216 pacientů, z nich pouze 33 aortální stenózu a 135 aortální sklerózu. Autoři formulovali hypotézu, že vyšší hladina markerů systémového zánětu u pacientů s kalcifikací chlopní může pouze odrážet větší zátěž kardiovaskulárních rizikových faktorů včetně věku u těchto pacientů.

Naše výsledky naznačují podobný závěr i pro aortální stenózu v porovnání se sklerózou. Vysoká hladina CRP v našem souboru odrážela celkově nepříznivý kardiovaskulární profil pacientů, avšak nikoli stupeň kalcifikace chlopně.

V naší práci jsme zjistili nezávislou pozitivní asociaci aortální stenózy se sérovou hladinou sVCAM-1 a negativní asociaci se sICAM-1, a to po adjustaci na věk, kardiovaskulární rizikové faktory i léčbu statiny. Pouze asociace sVCAM-1 s aortální stenózou zůstala významná i po adjustaci na hladiny ostatních adhezivních molekul, C-reaktivního proteinu a big-endotelinu-1. Hladina E-selectinu se v našem souboru mezi skupinami nelišila.

Tyto nálezy lze komentovat řadou dat od pacientů s koronární nemocí, vztahem hladin solubilních markerů k aortální stenóze se však zabývaly zatím jen tři studie a stanovením solubilních adhezivních molekul u aortální stenózy s koronární nemocí dosud žádná.

Vysoké hladiny adhezivních molekul byly v prospektivních studiích prediktory vyššího rizika koronární nemoci a kardiovaskulárních příhod. Význam aktivace endotelu ve vzniku kardiovaskulárních příhod prokazuje i studie PROVE-IT TIMI 22 (Ray, 2006), kde pacienti s akutním koronárním syndromem s hladinami sICAM-1 v nejvyšším kvartilu měli 1,6x vyšší riziko recidivy kardiovaskulárních příhod než v nejnižším kvartilu hodnot, a to i po adjustaci na léčbu statinem a hladinu C-reaktivního proteinu.

Hladina adhezivních molekul je u pacientů s akutním koronárním syndromem vyšší než se stabilní koronární nemocí. Adhezivní molekuly však měly význam v predikci rizika i u stabilních pacientů s prokázanou významnou koronární nemocí. V AtheroGene Study (Blankenberg, 2001), byly výchozí hladiny hsCRP, sVCAM-1, sICAM-1 a E-selectinu u pacientů zemřelých do dvou let z kardiovaskulárních příčin vyšší než u těch, kteří přežili. V tomto souboru pak pouze hladina sVCAM-1 byla nezávislým prediktorem úmrtí z kardiovaskulárních příčin a měla aditivní přínos k předpovědní hodnotě klasických rizikových faktorů i hladině C-reaktivního proteinu.

Adheze leukocytů k buňkám endotelu a migrace přes endotel jsou významnými procesy v patogeneze aterosklerotického plátu. Adhezivní molekuly (ICAM-1, VCAM-1 i selectin) byly

opakovaně prokázány i ve tkáni stenotické aortální chlopně (Ghaisas, 2000, Mazzone, 2004). Mazzone a spol. zjistili ve 22 z 26 vyšetřených chlopní současně s zánětlivou infiltrací i neoangiogenezi. Neoangiogeneze navíc vždy provázela také osifikaci chlopní (Mohler, 2001).

V našem souboru byla z adhezivních molekul pouze hladina sVCAM-1 vyšší u aortální stenózy oproti skleróze. Možným vysvětlením jsou zdroje jednotlivých molekul:

VCAM-1 a E-selectin jsou produkovány výlučně buňkami endotelu, VCAM-1 je však navíc mohutně produkován i endotelem novotvořených cév v pokročilé aterosklerotické ale i chlopní lézi.

ICAM-1 je tvořen kromě endotelu i ve fibroblastech, buňkách hladké svaloviny a hematopoetických buňkách a mohl by tedy více odrážet celkovou zánětlivou odpověď organismu než funkci endotelu. Hladina sICAM-1 skutečně také nebyla nezávisle spojena s kalcifikací chlopní v analýze Framingham Offspring Study (Fox, 2006), sVCAM-1 však v této studii stanoven nebyl.

Limitujícím prvkem hodnocení významu hladin adhezivních molekul je neúplná znalost vztahu mezi významem molekuly lokálně a její cirkulující hladinou. Tímto vztahem se dosud zabývala jediná práce, která v malém souboru pacientů s bikuspidální aortální chlopní a bez koronární nemoci (Ghaisas, 2000) prokázala dobrou korelaci mezi semikvantitativním hodnocením množství E-selectinu ve tkáni chlopně a jeho cirkulující hladinou, u ICAM-1 a VCAM1 však tento vztah nepotvrdila. Další limitací je samozřejmě to, že průřezový charakter studie neumožňuje činit závěry o následnosti nebo kauzalitě jevů.

V našem souboru byla z hladin adhezivních molekul pouze sVCAM-1 spojena s kalcifikovanou aortální stenózou. Prognostický význam tohoto nálezu budeme hodnotit v dlouhodobém sledování.

5.7. Big endotelin-1

V našem souboru jsme zjistili významnou nezávislou pozitivní asociaci hladiny big-endotelinu-1 s aortální stenózou. Asociace byla významná po adjustaci na věk, pohlaví, kardiovaskulární rizikové faktory, hodnotu systolického krevního tlaku i hladiny adhezivních molekul a C- reaktivního proteinu.

Endotelin-1 vzniká patrně převážně z inaktivního prekurzoru big-endotelinu-1 účinkem endotelin konvertujícího enzymu. Je produkován cévním endotelem i buňkami hladké svaloviny, epitelu renálních tubulů, makrofágů a žírných buněk. Zvýšenou hladinu endotelinu-1 u srdečního selhání dokumentovala řada studií, nejrobustnější data byla publikována ze studie Val-HeFT. (Latini, 2004, Masson, 2006) Výchozí hladina big endotelinu-1 v této studii

korelovala s funkční třídou NYHA a s ukazateli funkce a struktury levé komory. Při porovnání jednotlivých neurohumorálních markerů v této studii korelovala výchozí hladina big-endotelinu-1 významně s hladinou nejvýznamnějšího prognostického faktoru ve studii Val-HeFT, brain natriuretického peptidu ($r=0,42$, $p<0,001$). Big endotelin-1 však byl významným nezávislým faktorem morbidity a mortality na srdeční selhání i po adjustaci na hladinu brain natriuretického peptidu.

Literární zprávy o vztahu neurohomonů a aortální stenózy jsou ojedinělé. Nedávno bylo prokázáno, že brain natriuretický peptid koreluje u aortální stenózy s funkcí levé komory a je prediktorem rozvoje symptomů a prognózy (Bergler-Klein, 2004). První data o big-endotelinu-1 u aortální stenózy publikovali titíž autoři ze skupiny R. Rosenheka v listopadu 2006. U 61 pacientů s významnou aortální stenózou (maximální gradient 65 ± 20 mmHg) zjistili korelaci se systolickým krevním tlakem, inverzní korelaci s ejekční frakcí i frakčním zkrácením, avšak nezjistili korelaci s prognózou, symptomy, ani plochou ústí a transaortálním gradientem.

V naší práci měli pacienti s aortální stenózou ve vyšší funkční třídě NYHA (II-IV) významně vyšší hladinu big endotelinu-1 než ve třídě I, je však třeba zmínit, že ve třídě NYHA I bylo v našem souboru jen 11 pacientů.

Hladina big endotelinu-1 v našem souboru nekorelovala významně s ukazateli stupně vady ani funkce levé komory. Podíl pacientů se systolickou dysfunkcí však byl v našem souboru velmi nízký.

Naše výsledky svědčí pro neurohumorální aktivaci u pacientů s významnou aortální stenózou a koronární nemocí a prokazují asociaci hladiny big endotelinu-1 se symptomatologií vady.

Vysoké hladiny endotelinu-1 by mohly mít význam i v patogenezi aortální stenózy. Aktivní neurohormon endotelin-1 má kromě vasokonstrikčního efektu také efekt mitogenní, antiapoptotický a podporuje neoangiogenezi. Dále bylo zjištěno, že osteoblasty po stimulaci endotelinem-1 zvyšují syntézu proteinů matrix. Tyto efekty byly zatím podrobněji zkoumány u tumorů a osteoblastických metastáz (Bagnato, 2004). Význam endotelinu-1 v patogenezi aortální stenózy není znám a dosud nebyla hodnocena ani jeho exprese či přítomnost endotelinových receptorů přímo v tkáni chlopně. Můžeme spekulovat, že neurohormonální aktivace a vysoké hladiny počátečních stadiích aortální stenózy vede k zvýšení syntézy endotelinu-1 a ten může nikoli iniciovat ale potencovat patologické změny v chlopni včetně kalcifikace a osifikace. Nabízí se analogie s uvažovanou rolí renin-angiotenzinového systému v patogenezi aortální stenózy. Dalším krokem k ověření naší hypotézy by mělo být vyšetření exprese molekul endotelinového systému a receptorů přímo v lézi aortální chlopně.

5.8. Metabolismus kalcia

V našem souboru jsme zjistili pozitivní nezávislou asociaci hladiny sérového intaktního PTH s aortální stenózou. Nejistili jsme významné rozdíly v hladině ionizovaného ani neionizovaného kalcia a hladině fosforu, u aortální stenózy byl statisticky významně vyšší 24 hodinový odpad fosforu do moči.

Pokud je nám známo, naše studie je první, která hodnotila PTH v souvislosti s aortální stenózou u pacientů bez dysfunkce ledvin.

Asociaci systémového kalciumfosfátového metabolismu s aortální stenózou však již naznačily některé předchozí práce, které byly podrobněji rozebrány v kapitole 1.4.7.: experimentální (Drolet, 2003), u pacientů s normální funkcí ledvin (Ortlepp 2001, 2006, Aksoy, 2005, Mills, 2004) a zejména u dialyzovaných (Quinibi, 2002, Kume, 2006).

V hodnocení našeho výsledku musíme být velmi obezřetní. V metodice jsme věnovali maximální pozornost faktorům, které mohly ovlivnit stanovení. Je známo, že hodnoty PTH se liší dle denní doby i ročního období. Odběry byly proto prováděny ve stejnou hodinu dle závazného protokolu a zařazování pacientů do studie probíhalo do obou skupin rovnoměrně během celého sledovaného období. Není tedy pravděpodobné, že by doba či období odběru významně ovlivnily rozdíl mezi skupinami. Rozdíl mezi skupinami zůstal statisticky významný i po adjustaci na věk a hladinu vitamínu D (25-hydroxy D3), s nimiž PTH koreloval, a na clearance kreatininu. Hodnoty BMI byly u pacientů s aortální stenózou a aortální sklerózou prakticky shodné, navíc BMI byl rovněž zařazen do multivariantního modelu.

Většina pacientů v obou skupinách měla hladinu PTH v širokém rozmezí udávaných normálních hodnot. Dle očekávání jsme nezaznamenali významné ovlivnění tak vitálního parametru, jako je hladina ionizovaného kalcia. Lehce vyšší odpad P do moči může rovněž ukazovat směrem k vyššímu obratu kalcia u pacientů s aortální stenózou.

Námi zjištěný rozdíl v hladině PTH není jistě akutně klinicky významný, možný význam u natolik dlouhodobého procesu, jakým je patogeneze aortální stenózy, však nelze vyloučit. Průřezové stanovení PTH však neumožňuje činit závěry o příčinném vztahu, trvání či stabilitě nálezu. Vyšší hladina PTH může být také markerem jiné poruchy metabolismu kalcia a konečně může jít také o zkříženou reakci s PTH-like substancemi ektopického původu.

Vyšší hladina PTH tedy dle našeho názoru podporuje hypotézu změny systémového kalciumfosfátového metabolismu u aortální stenózy a vyžaduje další ověření reprodukovatelnosti a vývoje v čase.

6. Závěr

Shrnutí výsledků

Získali jsme soubor 228 pacientů s angiograficky významnou koronární nemocí, z toho 127 pacientů s významnou aortální stenózou a 101 pacientů s neobstrukční aortální sklerózou.

V našem souboru jsme zjistili:

1/ vysoce nepříznivý kardiovaskulární rizikový profil a nedostatečnou kontrolu kardiovaskulárních rizikových faktorů v obou vyšetřených skupinách bez významného rozdílu mezi skupinami.

2/ kalciové skóre hodnocené MDCT bylo u aortální stenózy významně vyšší než u sklerózy a dobře korelovalo se závažností aortální stenózy.

3/ nezávislou pozitivní asociaci sérového sVCAM-1 s aortální stenózou. Rozdíly mezi skupinami v hladině CRP, E-selectinu a sICAM-1 nebyly statisticky významné.

4/ nezávislou pozitivní asociaci hladiny sérového big endotelinu-1 s aortální stenózou. Ve skupině s aortální stenózou byla hladina big endotelinu-1 významně vyšší u pacientů ve funkční třídě NYHA II-IV.

5/ nezávislou pozitivní asociaci hladiny sérového intaktního parathormonu s aortální stenózou.

Výsledek 1 je očekávaný, avšak není v literatuře explicitně zpracován. Srovnáním kalciového skóre s významnosti vady jsme u našich pacientů ověřili použitelnost MDCT pro identifikaci aortální stenózy. K výsledkům 3-5 u aortální stenózy zatím existuje jen minimum referencí (u 4 a 5 z druhé poloviny roku 2006) u odlišně definovaných souborů.

Výstupy pro další výzkum

Prognostický význam hladiny big endotelinu-1 i adhezivních molekul ověřujeme dále v jedno- a dvouletém sledování našich pacientů.

Možný význam endotelinu-1 v patogeneze aortální stenózy by bylo vhodné ověřit vyšetřením tkáně excidovaných aortálních chlopní.

Roli vyšší hladiny parathormonu plánujeme doplnit podrobnějším vyšetřením pacientů, u nichž jsme zjistili zvýšenou hladinu.

Prognostický a diagnostický význam aortálního kalciového skóre u pacientů s aortální sklerózou budeme dále hodnotit korelací s laboratorními parametry a v dlouhodobém sledování v rámci probíhajícího grantového projektu.

Závěry pro praxi

Z naší práce vyplývají i některé poznámky k současné klinické praxi:

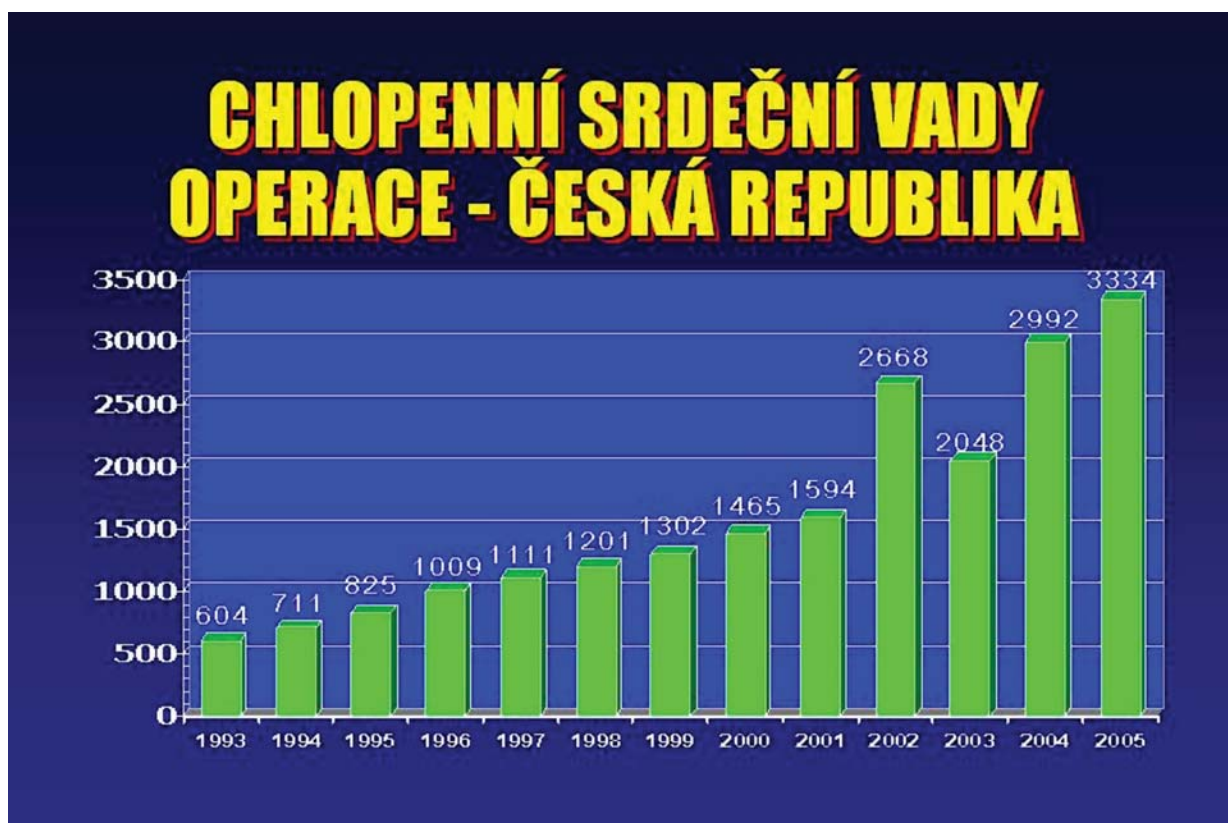
1/ Součástí základního vyšetření pacientů s kardiální symptomatologií musí být vždy echokardiografické vyšetření a při zjištění aortální stenózy neodkladná reference k operačnímu řešení nikoli medikamentózní léčba dušnosti.

2/ U pacientů diagnostikovaných před rozvojem symptomatologie je třeba věnovat maximální pozornost vyšetření a účinné léčbě k modifikaci kardiovaskulárních rizikových faktorů.

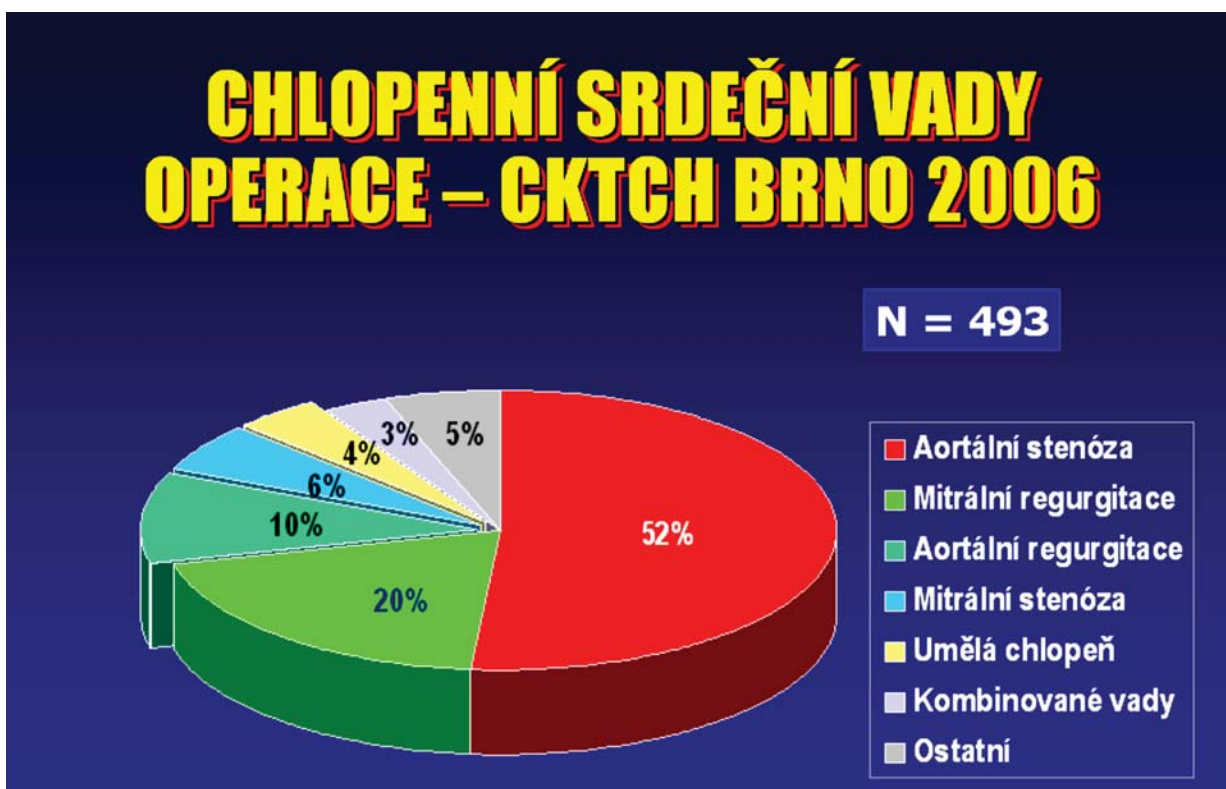
3/ Nález kalcifikací aortální chlopně při MDCT je třeba vždy doplnit echokardiografickým vyšetřením.

7. Obrazová příloha

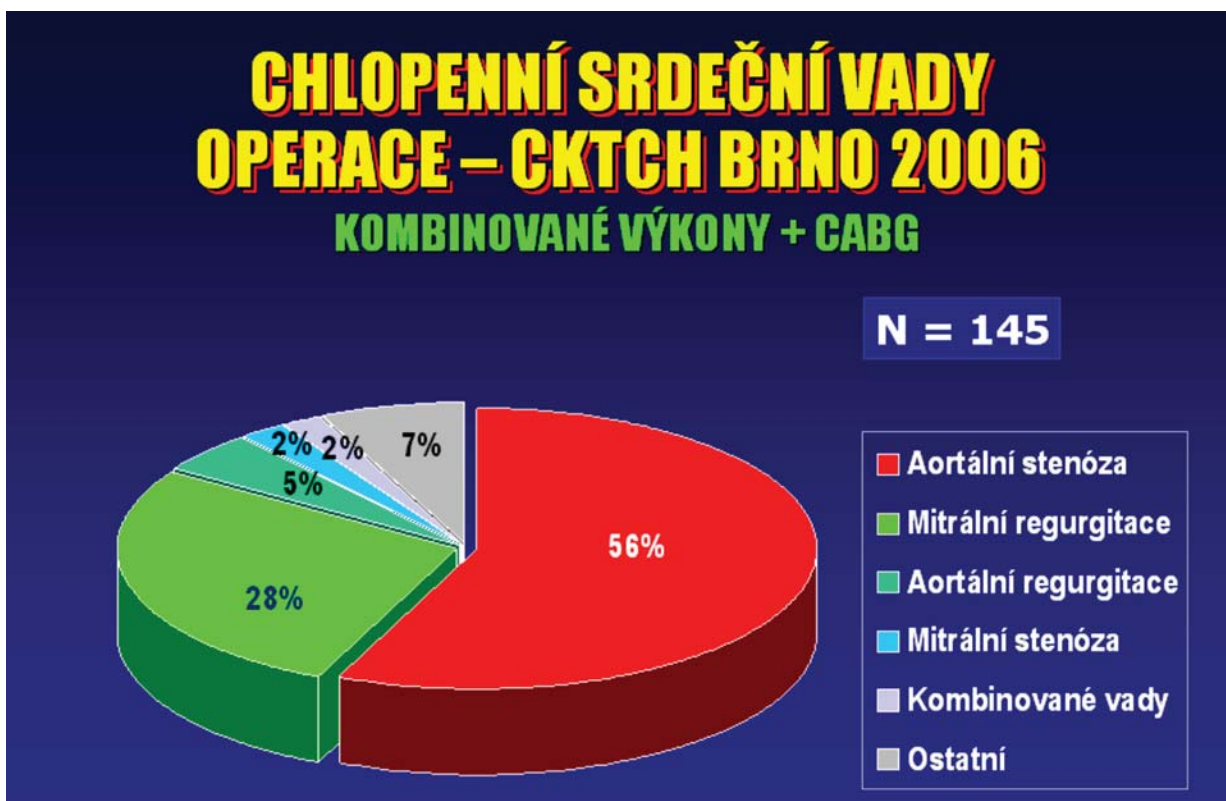
- Obr. 1.1.** Operace chlopenních vad v České republice.
- Obr. 1.2.** Operace chlopenních vad
v Centru kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně za rok 2006.
- Obr. 1.3.** Operace chlopní sdužené s revaskularizací myokardu
v Centru kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně za rok 2006.
- Obr. 1.4 a-c.** Významná aortální stenóza u 47-leté diabetičky bez koronární nemoci.
- a. excidovaná unikuspidální aortální chlopeň
 - b. histologie chlopně - hyalinní chrupavka, van Giesonovo barvení, zvětšení 240x
 - c. histologie chlopně - pletivová kost, hematoxylin-eosin, 240x



Obr. 1.1. Operace chlopenních vad v České republice.



Obr. 1.2. Operace chlopenních vad v Centru kardiiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně za rok 2006.



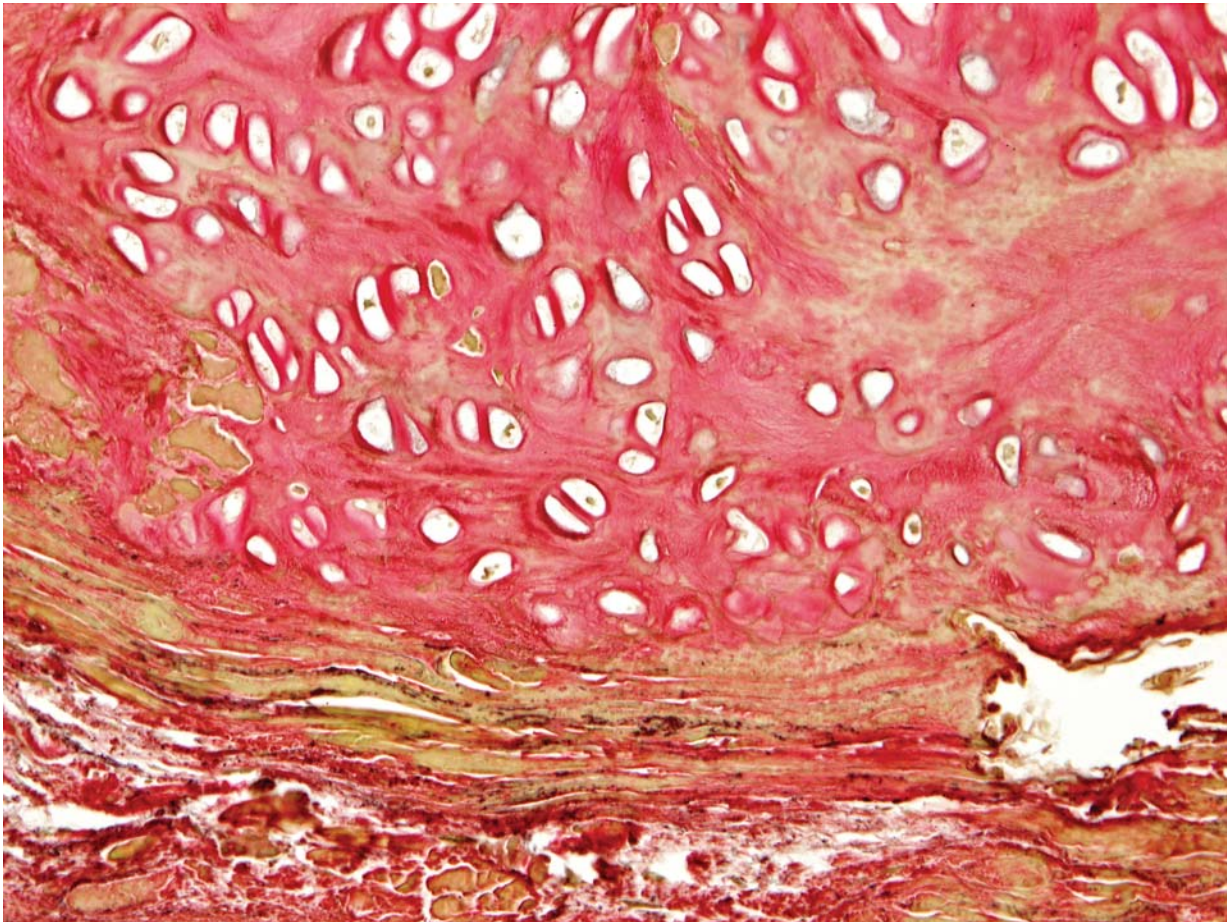
Obr. 1.3. Operace chlopenní sružené s revaskularizací myokardu v Centru kardiiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně za rok 2006.



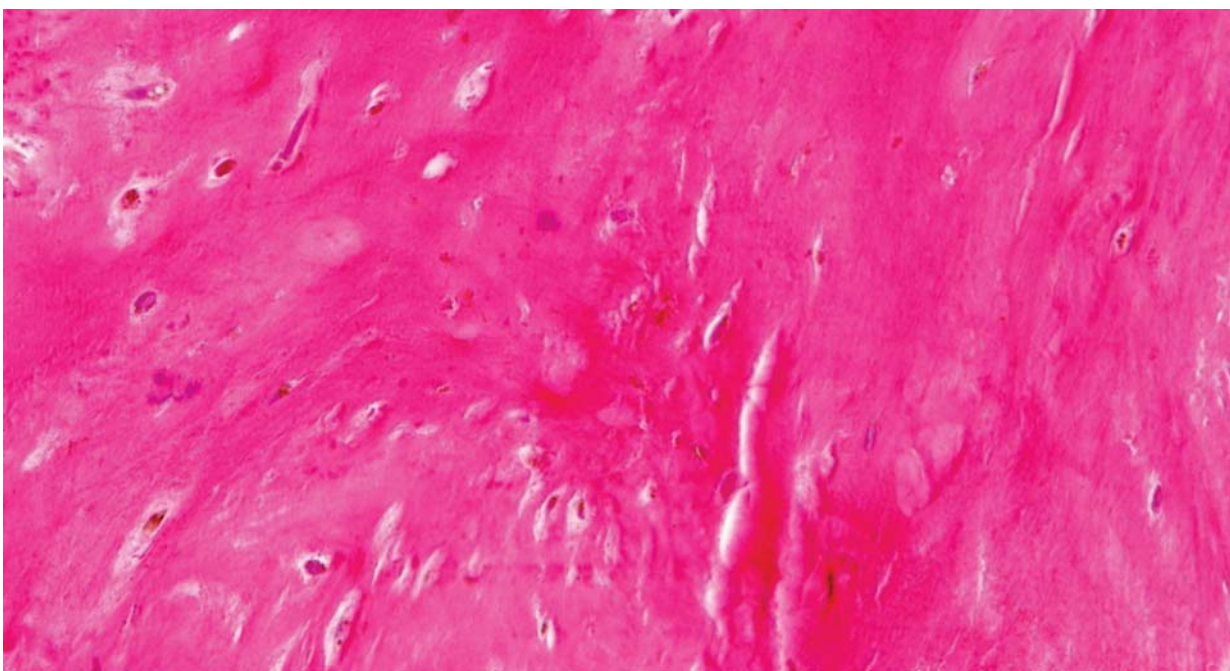
Obr. 1.4 a-c. Významná aortální stenóza u 47-leté diabetičky bez koronární nemoci.

a) Excidovaná unikuspidální aortální chlopeň

Snímek MUDr. M. Čepelák, Fakultní nemocnice Plzeň



Obr. 1.4 b) histologie chlopně - hyalinní chrupavka, van Giesonovo barvení, zvětšení 240x.



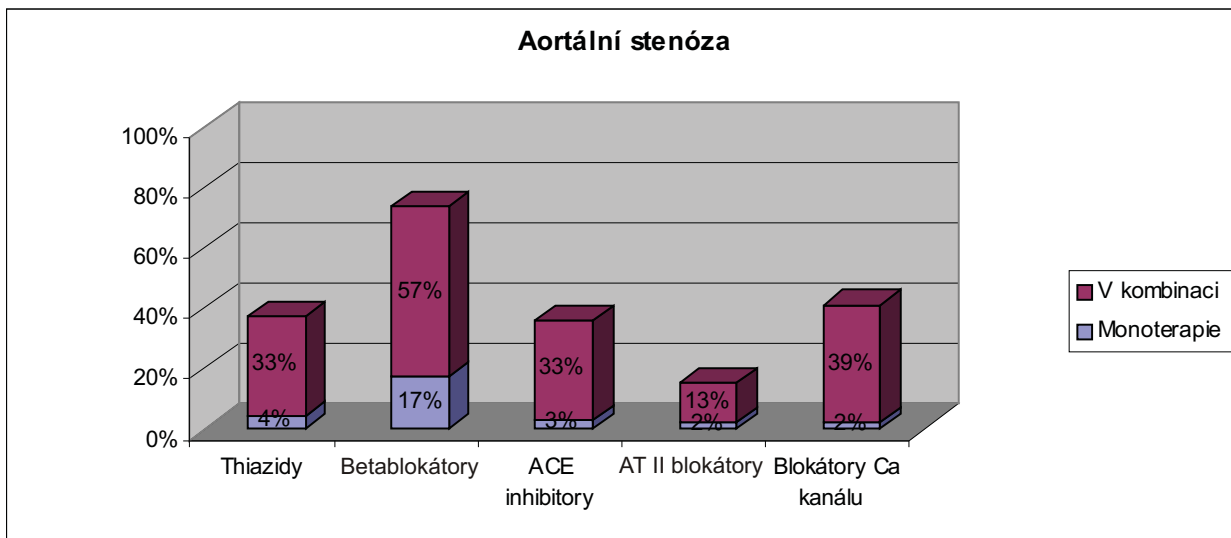
Obr. 1.4 c) histologie chlopně - pletivová kost, hematoxylin-eosin, 240x.

Snímky MUDr. O. Daum, Fakultní nemocnice Plzeň

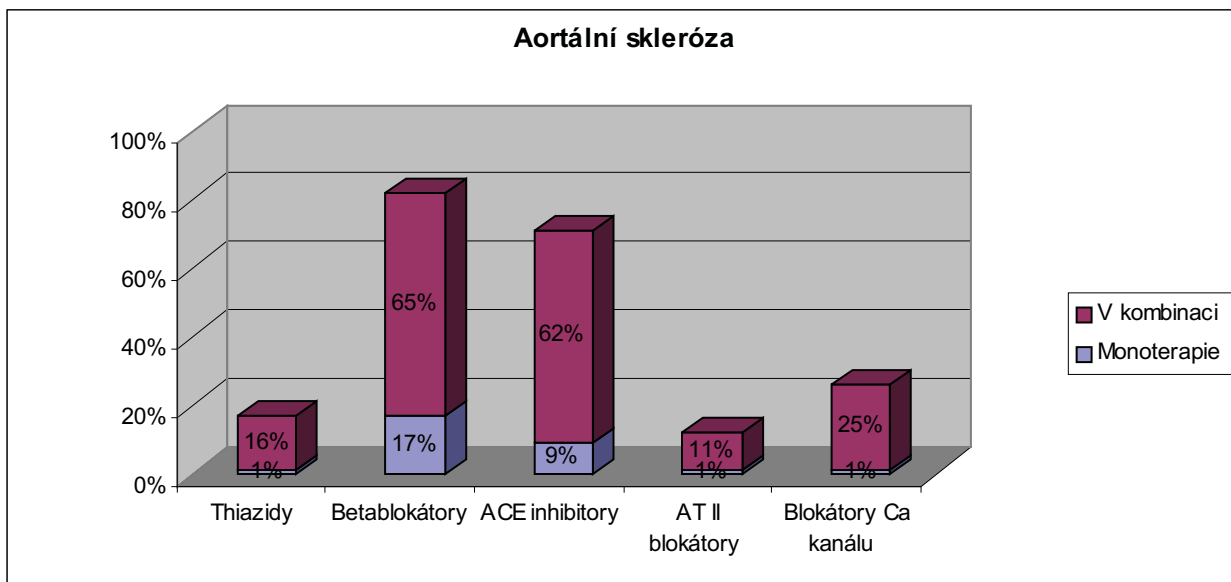
8. Grafy

- Graf 4.1.** Zastoupení skupin antihypertenziv u aortální stenózy.
- Graf 4.2.** Zastoupení skupin antihypertenziv u aortální sklerózy.
- Graf 4.3.** Srovnání objemového skóre kalcia v aortální chlopni hodnoceného multidetektorovou výpočetní tomografií.
- Graf 4.4.** Srovnání hmotnostního skóre kalcia v aortální chlopni hodnoceného multidetektorovou výpočetní tomografií.
- Graf 4.5.** C-reaktivní protein.
- Graf 4.6.** sICAM-1.
- Graf 4.7.** sVCAM-1.
- Graf 4.8.** sE-selectin.
- Graf 4.9.** Big endotelin-1.
- Graf 4.10.** Sérový intaktní parathormon.
- Graf 4.11.** Vitamin D (25 - OH - D3).

Graf 4.1. Zastoupení skupin antihypertenziv u aortální stenózy.



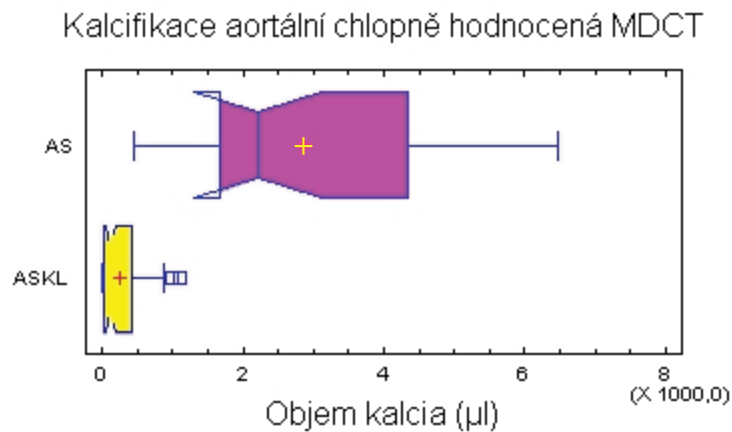
Graf 4.2. Zastoupení skupin antihypertenziv u aortální sklerózy.



ACE = angiotenzin konvertující enzym

AT = angiotenzin

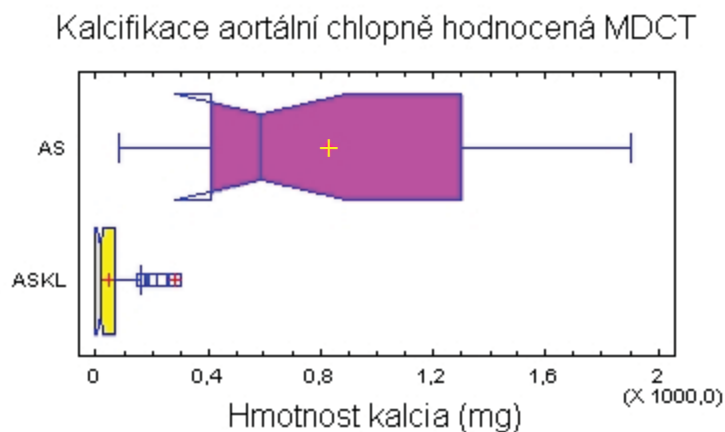
Graf 4.3. Srovnání objemového skóre kalcia v aortální chlopni hodnoceného multidetektorovou výpočetní tomografií.



AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza

Medián je označen zářezem, průměr křížkem, boxy označují 25.-75. percentil. Úsečky označují nejnižší a nejvyšší hodnoty, čtverečky odlehlá pozorování.

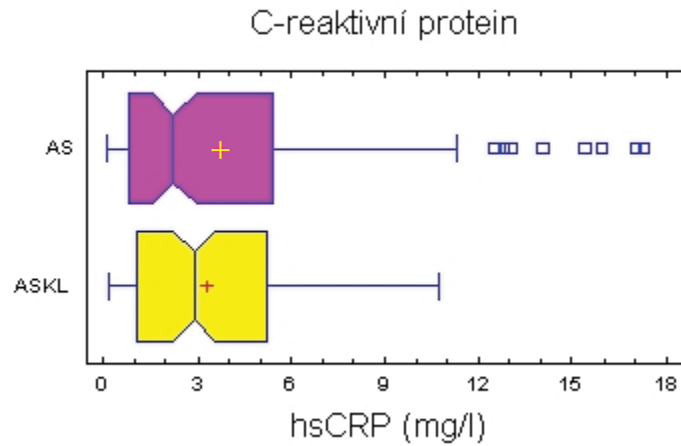
Graf 4.4. Srovnání hmotnostního skóre kalcia v aortální chlopni hodnoceného multidetektorovou výpočetní tomografií.



AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza

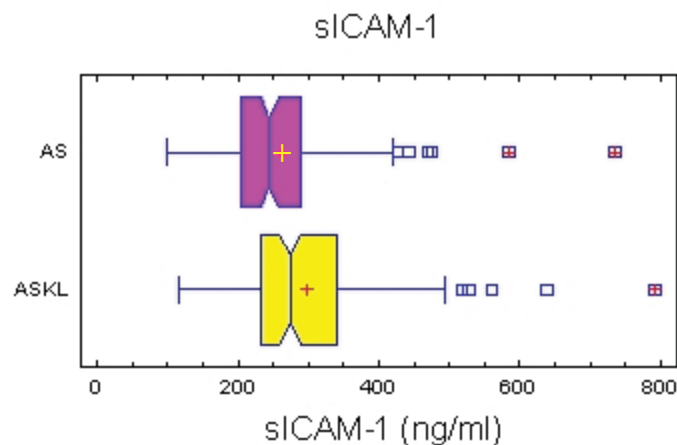
Medián je označen zářezem, průměr křížkem, boxy označují 25.-75. percentil. Úsečky označují nejnižší a nejvyšší hodnoty, čtverečky odlehlá pozorování.

Graf 4.5. C-reaktivní protein.



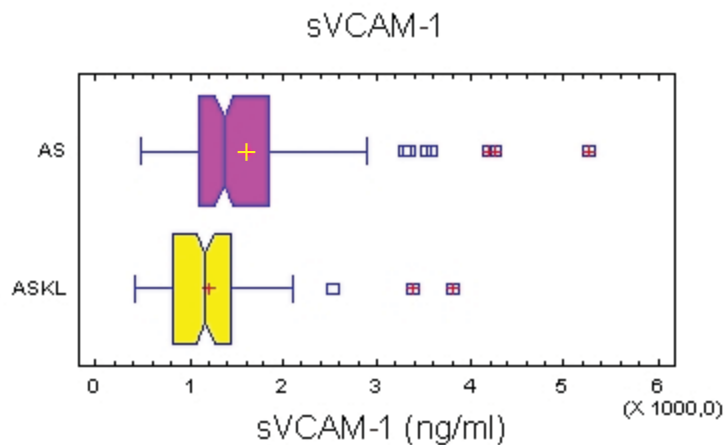
Srovnání mezi skupinami: AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza.
Medián je označen zářezem, průměr křížkem, boxy označují 25.-75. percentil.
Úsečky označují nejnižší a nejvyšší hodnoty, čtverečky odlehlá pozorování.

Graf. 4.6. sICAM-1.



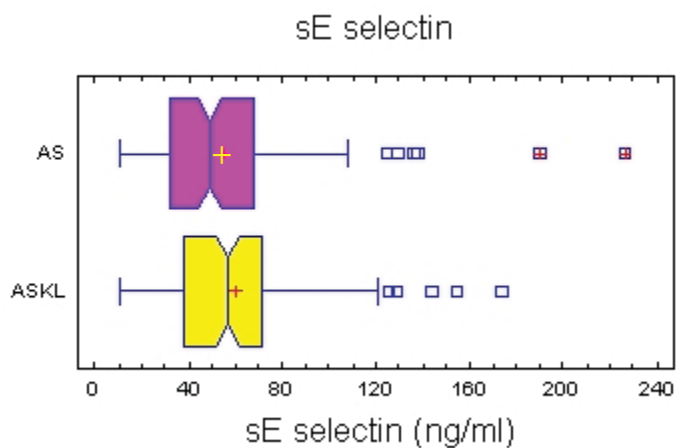
Srovnání mezi skupinami: AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza.
Medián je označen zářezem, průměr křížkem, boxy označují 25.-75. percentil.
Úsečky označují nejnižší a nejvyšší hodnoty, čtverečky odlehlá pozorování.

Graf. 4.7. sVCAM-1.



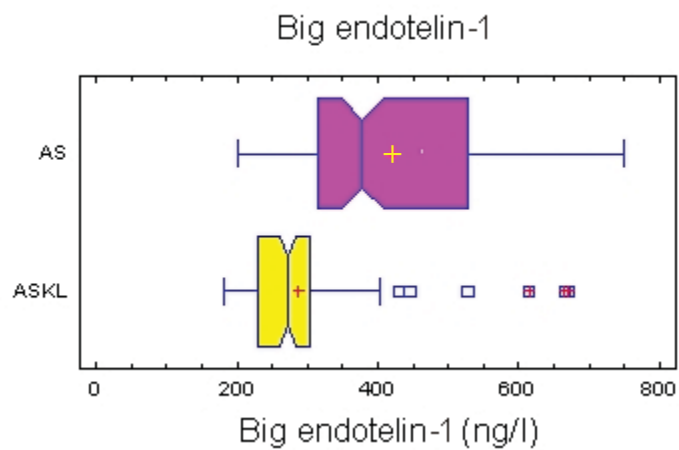
Srovnání mezi skupinami: AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza. Medián je označen zářezem, průměr křížkem, boxy označují 25.-75. percentil. Úsečky označují nejnížší a nejvyšší hodnoty, čtverečky odlehlá pozorování.

Graf 4.8. sE-selectin.



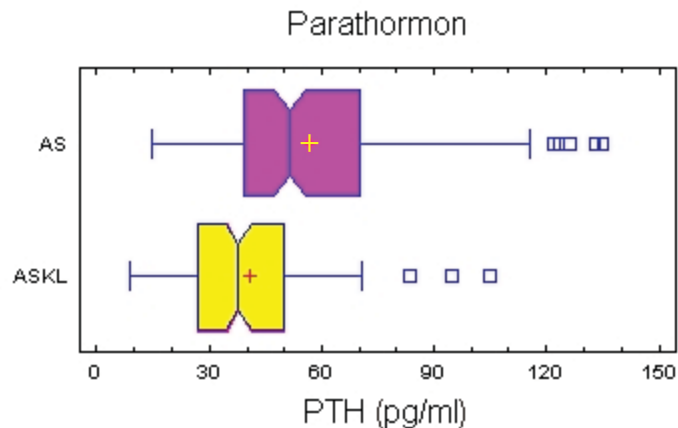
Srovnání mezi skupinami: AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza. Medián je označen zářezem, průměr křížkem, boxy označují 25.-75. percentil. Úsečky označují nejnížší a nejvyšší hodnoty, čtverečky odlehlá pozorování.

Graf 4.9. Big-endotelin-1.



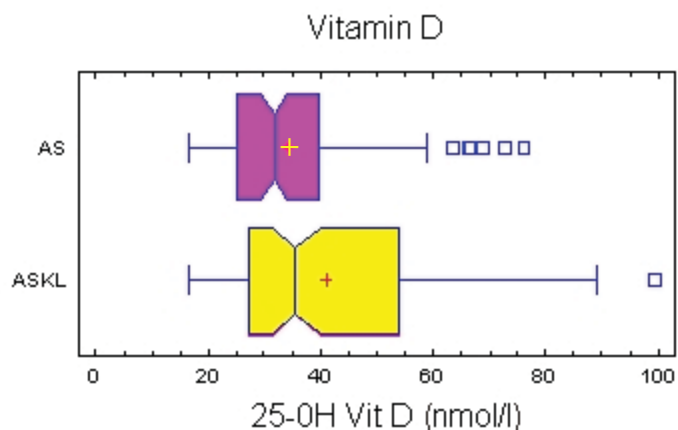
Srovnání mezi skupinami: AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza.
Medián je označen zářezem, průměr křížkem, boxy označují 25.-75. percentil.
Úsečky označují nejnižší a nejvyšší hodnoty, čtverečky odlehlá pozorování.

Graf 4.10. Sérový intaktní parathormon.



Srovnání mezi skupinami: AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza
Medián je označen zářezem, průměr křížkem, boxy označují 25.-75. percentil.
Úsečky označují nejnižší a nejvyšší hodnoty, čtverečky odlehlá pozorování.

Graf 4.11. Vitamin D (25 - OH - D3).



Srovnání mezi skupinami: AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza.
Medián je označen zářezem, průměr křížkem, boxy označují 25.-75. percentil.
Úsečky označují nejnižší a nejvyšší hodnoty, čtverečky odlehlá pozorování.

9. Tabulky

- Tab. 1.1.** Porovnání asociace kardiovaskulárních rizikových faktorů s aortální sklerózou v Cardiovascular Health Study a s ICHS ve Framinghamské studii stanovené pomocí multivariantní analýzy.
- Tab. 1.2.** Retrospektivní nerandomizované studie vlivu statinů na progresi aortální stenózy nebo kalcifikace aortální chlopně
- Tab. 1.3.** Retrospektivní nerandomizované studie vlivu ACE inhibitorů na progresi aortální stenózy nebo kalcifikace aortální chlopně
- Tab. 4.1.** Základní klinické charakteristiky pacientů s aortální stenózou a sklerózou
- Tab. 4.2.** Srovnání anamnestických dat u pacientů s aortální stenózou a sklerózou
- Tab. 4.3.** Medikamentózní léčba hypertenze
- Tab. 4.4.** Medikamentózní léčba hyperlipoproteinemie
- Tab. 4.5.** Srovnání lipidogramu u pacientů s aortální stenózou a sklerózou
- Tab. 4.6.** Srovnání echokardiografických charakteristik pacientů s aortální stenózou a sklerózou
- Tab. 4.7.** Srovnání koronarografických nálezů u pacientů s aortální stenózou a sklerózou
- Tab. 4.8.** Srovnání objemového a hmotnostního skóre kalcia v aortální chlopni hodnoceného multidetektorovou výpočetní tomografií
- Tab. 4.9.** Korelace objemu a hmotnosti kalcia v aortální chlopni s významností aortální stenózy
- Tab. 4.10.** Srovnání echokardiografického hodnocení aortální sklerózy se stanovením objemu a hmotnosti kalcia v aortální chlopni pomocí MDCT (n=88)
- Tab. 4.11.** Hladiny C-reaktivního proteinu a adhezivních molekul u pacientů s aortální stenózou a sklerózou
- Tab. 4.12.** Vzájemné korelace mezi hladinami C-reaktivního proteinu, adhezivních molekul a big endotelinu-1
- Tab. 4.13.** Asociace C-reaktivního proteinu a adhezivních molekul s aortální stenózou
- Tab. 4.14.a.** Hladiny big endotelinu-1 u pacientů s aortální stenózou a sklerózou
- Tab. 4.14.b.** Asociace big endotelinu-1 s aortální stenózou
- Tab. 4.15.** Parametry metabolismu kalcia
- Tab. 4.16.** Nezávislá asociace parametrů metabolismu kalcia s aortální stenózou

Tab. 1.1.
Porovnání asociace kardiovaskulárních rizikových faktorů s aortální sklerózou
v Cardiovascular Health Study a s ICHS ve Framinghamské studii
stanovené pomocí multivariantní analýzy.

Rizikový faktor	Cardiovascular Health Study* OR (95% IS)**	Relativní riziko ICHS u mužů (95%IS), Framinghamská kohorta	Relativní riziko ICHS u žen (95%IS), Framinghamská kohorta
Rostoucí věk	2,18 (2,15-2,2)	1,05 (1,04-1,06)	1,04 (1,03-1,06)
Mužské pohlaví	2,01 (1,7-2,5)	Jen muži	Jen ženy
Kouření	1,35 (1,11-1,7)	1,71 (1,39-2,10)	1,49 (1,13-1,97)
Hypertenze	1,23 (1,11-1,4)	1,92 (1,42-2,59)	2,19 (1,46-3,27)
Zvýšený lp(a)	1,23 (1,14-1,32)		
Zvýšený LDL	1,12 (1,03-1,23)	1,74 (1,36-2,24)	1,68 (1,17-2,40)
Výška	0,84 (0,75-0,93)		

ICHS = ischemická choroba srdeční, IS = interval spolehlivosti.

* Aortální sklerózu mělo 1417 z 5201 pacientů v Cardiovascular Health Study.

** OR = Odds ratio aortální sklerózy a klinických faktorů v Cardiovascular Health Study v porovnání s relativním rizikem ICHS v kohortě Framinghamské studie, zařazený tradiční rizikové faktory ICHS definované podle doporučení 5. zprávy Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V) a National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel II (NCEPII).

Podle Freeman, 2005.

Tab. 1.2.
**Retrospektivní nerandomizované studie vlivu statinů na progresi aortální stenózy
nebo kalcifikace aortální chlopně.**

Soubor N Věk (roky) Autor	Doba sledování (roky)	Výchozí gradient/ area/skóre	Změna gradientu/ arey /skóre neléčení (N) vs. léčení statiny (S)	P	Statin nezávislým negativním prediktorem progrese vady	Nezávislá asociace s hladinou LDL
180 82±5 Aronow, 2001	2,8±1	Maximální gradient 10-25 mmHg	N 6,3±1,4 vs. S 3,4±1,0 mmHg/rok	<0,0001	ano	ano
174 68±12 Novaro, 2001	1,8±0,6	AVA 1,2(1,0;1,4) cm ²	N 0,11±0,18 vs. S 0,06±0,16 cm ² /rok	<0,05	ano	ne
104 65±8 Pohle, 2001	1,3±0,4	AVC 324±796 mm ³	N 27,8±31 vs. S 21,5±44 %/rok	<0,05	ne	ano
65 67±9 Shavelle, 2002	2,5±1,5	AVC 1,2±0,4 cm ²	N 28 (8-57) vs. S 11 (-2 -22) %/rok	<0,01	ano	?
156 77±12 Bellamy, 2002	3,7±2,3	AVA 1,1±0,2 cm ²	N 0,09±0,17 vs. S 0,04±0,15 cm ² /rok	<0,05	ano	ne
211 70±10, Rosenhek, 2004	2±1,5	V _{max} 4±0,9 m/s	N 0,39±0,4 vs. S 0,1±0,4 m/s/rok	0,<01	ano	ne

N = Počet pacientů, AVA = plocha aortálního ústí, AVC = volumetrické skóre kalcifikace aortální chlopně pomocí tomografie elektronovým paprskem (EBT), V_{max} = maximální transaortální rychlost. Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka nebo medián (25.; 75. percentil).

Tab. 1.3.
**Retrospektivní nerandomizované studie vlivu ACE inhibitorů na progresi aortální stenózy
nebo kalcifikace aortální chlopně.**

Soubor N Věk (roky) Autor	Doba sledování (roky)	Výchozí ukazatele vady	Změna ukazatele neléčení (N) vs. léčení ACEI	P
211 70±10 Rosenhek, 2004	2±1,5	Maximální rychlost 4±0,9 m/s	N 0,35±0,4 vs. ACEI 0,29±0,4 m/s/rok	ns
123 68±9 O'Brien, 2005	2,6±1,8	AVC N 69,5 (35,5; 164,5) vs. ACEI 146,3 (78,3; 344)	N 30,2 (22,8-37,6) vs. ACEI 10,4 (0,3-20,5) %/rok	0,003

N = počet pacientů, AVC = volumetrické skóre kalcifikace aortální chlopně pomocí tomografie elektronovým paprskem (EBT), ACEI = inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu.

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka nebo medián (25.; 75. percentil).

Tab. 4.1.
Základní klinické charakteristiky pacientů s aortální stenózou a sklerózou.

	AS (n=127)	ASKL (n=101)	P*
Věk (roky)	71±7	66±7	0,001
Muži	85 (67%)	76 (75%)	ns (0,30)
Hypertenze	103 (81%)	93 (86%)	ns (0,30)
Diabetes mellitus	44 (35%)	41 (41%)	ns (0,34)
Metabolický syndrom	15 (12%)	23 (22%)	0,020
Kuřáci	52/87 (57%)	64 (63%)	ns (0,18)
Hyperlipoproteinemie	109 (85%)	93 (92%)	ns (0,08)
BMI (kg/m ²)	29±4	29±3	ns (0,94)
Pas (cm)	101±17	103±9	ns (0,19)
Systolický TK (mmHg)	142±17	136±17	0,007
Diastolický TK (mmHg)	80±10	80±9	ns (0,70)

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza, BMI = index tělesné hmotnosti, TK = krevní tlak.
 Hodnoty uvedeny jako průměr±směrodatná odchylka, kategorické jako počet (procento).

* Chi-kvadrát test pro kategorické, t-test pro kontinuální proměnné

Tab. 4.2.
Srovnání anamnestických dat u pacientů s aortální stenózou a sklerózou.

	AS (n=127)	ASKL (n=101)	P*
Angina pectoris	77 (60%)	88 (87%)	<0,001
Námahová dušnost	114 (90%)	64 (64%)	<0,001
Synkopy	15 (12%)	2 (2%)	<0,001
Infarkt myokardu	30 (23%)	51 (50%)	<0,001
Předchozí PCI	10 (8%)	20 (19%)	ns (0,05)
Cévní mozková příhoda	15 (12%)	13 (12%)	ns (0,96)
ICHDK	11 (9%)	18 (17%)	ns (0,06)

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza, ICHDK = ischemická choroba dolních končetin,
 PCI = perkutánní koronární intervence.

Kategorické proměnné uvedeny jako počet (procento).

* Chi-kvadrát test

Tab. 4.3.
Medikamentózní léčba hypertenze.

	AS (n=103)	ASKL (n=87)	P*
Thiazidy	38 (37%)	16 (17%)	0,002
Betablokátory	76 (74%)	75 (82%)	ns (0,20)
ACE inhibitory	37 (36%)	66 (71%)	<0,001
AT II blokátory	15 (15%)	11 (12%)	ns (0,59)
Blokátory Ca kanálu	42 (41%)	24 (26%)	0,031

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza, ACE = angiotenzin konvertující enzym,
AT = angiotenzin.

Kategorické proměnné uvedeny jako počet (procento).

* Chi-kvadrát test

Tab. 4.4.
Medikamentózní léčba hyperlipoproteinemie.

	AS (n=85)	ASKL (n=93)	P*
Medikace ano	61 (72%)	77 (82%)	ns (0,23)
Statiny	58 (68%)	72 (74%)	ns (0,37)
Fibráty	4 (5%)	9 (9%)	ns (0,24)

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza.

Kategorické proměnné uvedeny jako počet (procento).

* Chi-kvadrát test

Tab. 4.5.
Srovnání lipidogramu u pacientů s aortální stenózou a sklerózou.

	AS (n=127)	ASKL (n=101)	P*
Celkový cholesterol (mmol/l)	4,9±1,1	5,0±1,2	ns (0,47)
HDL cholesterol (mmol/l)	1,2±0,3	1,25±0,4	ns (0,36)
LDL cholesterol (mmol/l)	3,1±1	3,1±1	ns (0,85)
Lipoprotein (a) (mmol/l)	0,5±0,6	0,6±0,7	0,041
Apolipoprotein A1 (mmol/l)	1,3±0,3	1,2±0,3	ns (0,06)
Apolipoprotein B (mmol/l)	0,9±0,2	0,9±0,2	ns (0,78)

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza

Hodnoty uvedeny jako průměr±směrodatná odchylka.

* t-test

Tab. 4.6.
Srovnání echokardiografických charakteristik pacientů s aortální stenózou a sklerózou.

	AS (n=127)	ASKL (n=101)	P*
AVAI cm ² /m ²	0,43±0,1	–	
Maximální gradient (mmHg)	73±22	–	
Střední gradient (mmHg)	47±15	–	
AR stupeň 0/1/2	82/37/7	82/18/5	ns (0,08)
AVC 1/2/3	0/8/119	15/74/19	<0,001
MAC 0/1/2	75/32/20	30/65/13	<0,001
MR 0-1	105 (83%)	95 (88%)	
≥2	22 (17%)	13 (12%)	ns (0,25)
TriG (mmHg)	(n=29) 38±12	(n=10) 37±16	0,005
Levá síň (mm)	44±6	44±6	ns (0,78)
Levá komora (d) (mm)	49±7	50±8	ns (0,21)
IV septum (d) (mm)	14,5±2,6	11,9±1,7	<0,001
Zadní stěna(d) (mm)	13,3±1,8	11±1,7	<0,001
Index hmotnosti levé komory (g/m ²)	150±38	116±33	<0,001
Ejekční frakce (%)	57±12	55±11	ns (0,35)
E/E _{lat}	11,2±5	8,5±3	<0,001
Bikuspidální aortální chlopeň	9 (7%)	1 (1%)	0,02
Valsalv. sinus (mm)	36±4,4	35±4,3	ns (0,10)
Valsalv. sinus /BSA (mm/m ²)	19±2,6	18±2,3	0,003
Ascendentní aorta (mm)	37±5,5	35±4,3	<0,001
Ascendentní aorta/BSA (mm/m ²)	19,6±3	17,9±2,4	<0,001

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza, AVAI = indexovaná plocha aortálního ústí, AR = aortální regurgitace, AVC = kalcifikace aortální chlopně, MAC = kalcifikace mitrálního anulu, MR = mitrální regurgitace, TriG = maximální systolický gradient na trikuspidální chlopni, IV = interventrikulární, BSA = tělesný povrch, E/E_{lat} = poměr rychlosti transmítálnímu průtoku E a rychlosti laterálního anulu tkáňovou dopplerovskou echokardiografií.

Hodnoty uvedeny jako průměr±směrodatná odchylka, kategorické proměnné jako počet (procento).

* t-test, chi-kvadrát test

Tab. 4.7.
Srovnání koronarografických nálezů u pacientů s aortální stenózou a sklerózou.

Počet postižených tepen	AS (n=127)	ASKL (n=101)	P*
Jedna tepna	43 (34%)	30 (28%)	
≥ 2 tepny	63 (50%)	69 (64%)	ns (0,053)
Kmen ACS	21 (16%)	9 (8%)	

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza, ACS = levá věnčitá tepna.

Kategorické proměnné uvedeny jako počet (procento).

* Chi kvadrát test

Tab. 4.8.
Srovnání objemového a hmotnostního skóre kalcia v aortální chlopni hodnoceného multidetektorovou výpočetní tomografií.

	AS (n=21)	ASKL (n=88)	P*
Objem Ca (μl)	2202 (1229; 4358) (200-6467)	114 (15; 395) (0-1102)	<0,001
Hmotnost Ca (mg)	588 (407; 1305) (78-1909)	18 (2; 66) (0-283)	<0,001

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza.

Hodnoty proměnných uvedeny jako medián (25.; 75. percentil) (minimální-maximální hodnota).

* Wilcoxonův test.

Tab. 4.9.
Korelace objemu a hmotnosti kalcia v aortální chlopni s významností aortální stenózy.

N=21	Korelační koeficient*	P
Objem Ca (μl)		
AVAI	-0,38	ns (0,18)
Maximální gradient	0,55	0,023
Střední gradient	0,50	0,034
Hmotnost Ca (mg)		
AVAI	-0,40	ns (0,16)
Maximální gradient	0,59	0,011
Střední gradient	0,50	0,031

AVAI= plocha aortální chlopně indexovaná na tělesný povrch.

* Spearmanova pořadová korelace.

Tab. 4.10.
Srovnání echokardiografického hodnocení aortální sklerózy se stanovením objemu a hmotnosti kalcia v aortální chlopni pomocí MDCT (n=88).

Stupeň sklerózy dle echo	Objem Ca (μl)	Hmotnost Ca (mg)	P
1 (n=12)	67(22; 231) (0-695)	12 (4; 56) (0-164)	
2 (n=60)	105(13; 395) (0-978)	20 (2; 67) (0-231)	
3 (n=16)	284(37; 511) (0-1102)	41 (7 ; 120) (0-283)	ns (0,53)*

Hodnoty proměnných uvedeny jako medián (25.; 75. percentil) (minimální-maximální hodnota).

* Kruskal Wallisův test

Tab. 4.11.
Hladiny C - reaktivního proteinu a adhezivních molekul u pacientů
s aortální stenózou a sklerózou.

	AS (n=127)	ASKL (n=101)	P*
sVCAM-1 (ng/ml)	1370 (1102; 1856)	1174 (823; 1444)	<0,001
sICAM-1 (ng/ml)	245 (204; 290)	274 (234; 340)	0,008
sE-selectin (ng/ml)	49 (32; 68)	57 (38; 72)	ns (0,24)
hsCRP (mg/l)	2,3 (0,8; 5,4)	2,9 (1,1; 5,2)	ns (0,62)

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza.

Hodnoty proměnných uvedeny jako medián (25.; 75. percentil).

* Wilcoxonův test

Tab. 4.12.
Vzájemné korelace mezi hladinami C-reaktivního proteinu, adhezivních molekul
a big endotelinu-1.

	sVCAM-1	sICAM-1	sE-selectin	hsCRP	big endotelin-1
sVCAM-1		0,20 (<0,004)	ns	0,14 (0,049)	0,23 (0,001)
sICAM-1	0,20 (0,004)		0,30 (<0,001)	0,32 (<0,001)	-0,21 (0,003)
sE-selectin	ns	0,30 (<0,001)		ns	ns
hsCRP	0,14 (0,049)	0,32 (<0,001)	ns		ns
big endotelin-1	0,23 (0,001)	-0,21 (0,003)	ns	ns	

Údaje uvedeny jako Spearmanův korelační koeficient, v závorce hladina významnosti.

Tab. 4.13.
Asociace C-reaktivního proteinu a adhezivních molekul s aortální stenózou.

	Model 1*		Model 2**	
	OR (95%IS)	P	OR (95%IS)	P
sVCAM-1	3,0 (1,4-6,8)	<0,001	3,2 (1,2-8,8)	0,021
sICAM-1	0,4 (0,1-1,0)	0,031	0,3 (0,1-1,4)	ns (0,12)
sE-selectin	0,7 (0,4-1,2)	ns (0,18)	0,7 (0,4-1,5)	ns (0,40)
hsCRP	0,9 (0,7-1,2)	ns (0,72)	1,1 (0,8-1,5)	ns (0,71)

Modely multivariantní logistické regrese.

Před zařazením provedena logaritmická transformace.

OR= odds ratio aortální stenózy na jednu logaritmickou jednotku stanoveného parametru.

95%IS= 95% intervaly spolehlivosti.

* Model 1: hodnoty adjustovány na věk, pohlaví, systolický krevní tlak, BMI, léčbu statiny, HDL/celkový cholesterol. **Model 2: zařazeny proměnné jako v modelu 1 a hladiny C-reaktivního proteinu, adhezivních molekul a big endotelinu-1.

Tab. 4.14. a.
Hladiny big endotelinu-1 u pacientů s aortální stenózou a sklerózou.

	AS (n=127)	ASKL (n=101)	P*
Big endotelin-1 (ng/l)	379 (315; 530)	272 (228; 303)	<0,001

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza.

Hodnoty proměnných uvedeny jako medián (25.; 75. percentil).

* Wilcoxonův test

Tab. 4.14. b.
Asociace big endotelinu-1 s aortální stenózou.

	Model 1*		Model 2**	
	OR (95%IS)	P	OR (95%IS)	P
Big endotelin-1	1,13 (1,09-1,17)	<0,001	1,11 (1,08-1,15)	<0,001

Modely multivariantní logistické regrese.

OR= odds ratio aortální stenózy na 10 jednotek stanoveného parametru.

95%IS= 95% intervaly spolehlivosti.

* Model 1: hodnoty adjustovány na věk, pohlaví, systolický krevní tlak, BMI, léčbu statiny, HDL/celkový cholesterol. **Model 2: zařazeny proměnné jako v modelu 1 a hladiny C-reaktivního proteinu, adhezivních molekul.

Tab. 4.15.
Parametry metabolismu kalcia.

	AS (n=122)	ASKL (n=101)	P*
NeionCa (mmol/l)	2,42±0,12	2,38±0,10	ns (0,10)
P (mmol/l)	1,11± 0,2	1,13±0,2	ns (0,38)
CaxP	2,86±0,5	2,70±0,6	ns (0,30)
	Medián (25.; 75. percentil)	Medián (25.; 75. percentil)	
Ca-U (mmol/24 h)	2,18 (1,19; 3,6)	2,25 (1,3; 3,26)	ns (0,84)
P-U (mmol/24 h)	19,9 (12,8; 24,4)	13,7 (9,2; 23,2)	0,013
PTH (pg/ml)	51,4 (39; 70)	37,4 (27; 50)	<0,001
25 (OH) D3 (nmol/l)	32,0 (25; 40)	35,8 (27; 55)	0,002

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza, PTH = sérový intaktní parathormon.
Hodnoty uvedeny jako průměr±směrodatná odchylka nebo medián (25.; 75. percentil).

* t-test, Wilcoxonův test

Tab. 4.16.
Nezávislá asociace parametrů metabolismu kalcia s aortální stenózou.

	OR (95%IS)	P
PTH	1,03 (1,01-1,05)	<0,001
25 (OH) D3	0,98 (0,96-1,0)	ns (0,058)
BMI	1,04 (0,95-1,13)	ns (0,33)
Věk (roky)	1,09 (1,04-1,14)	<0,001
Clearance kreatininu	1,10 (0,42-2,88)	ns (0,84)
Muži	1,19 (0,58-2,44)	ns (0,53)

Model multivariantní logistické regrese.

OR = odds ratio aortální stenózy na jednu jednotku stanoveného parametru.

95%IS= 95% intervaly spolehlivosti.

10. Přehled použité literatury

1. Adler Y, Fink D, Spector D, et al. Mitral annular calcification a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system *Atherosclerosis* 2001;155:1-8.
2. Adler Y, Vaturi M, Herz Y, et al. Nonobstructive aortic valve calcification: a window to significant coronary artery disease *Atherosclerosis* 2002;161:193-7.
3. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner J, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
4. Agmon Y, Khanderia BK, Tajik JA, et al. Inflammation, infection, and aortic valve sclerosis: insights from the Olmsted County (Minnesota) population. *Atherosclerosis* 2004;174:337-342.
5. Aksoy Y, Yagmur C, Tekin GO, et al. Aortic valve calcification: association with bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Coron Artery Dis* 2005;16:379-83.
6. Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, et al. Symptomatic aortic stenosis: Does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension* 2003;41:1268-1272.
7. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, et al. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001;88:693-695.
8. Arnlöv J, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Clinical and echocardiographic correlates of plasma osteopontin in the community: the Framingham Heart Study. *Heart* 2006;92:1514-1515.
9. Bagnato A, Natali PG. Endothelin receptors as novel targets in tumor therapy. *J Translat Med* 2004;2:16-22.
10. Bahler RC, Dresser DR, Finkelhor, RS, Brenner SJ, Youssefi M. Factors leading to progression of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1999;84:1044-8.
11. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1723-30.
12. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;109:2302-8.
13. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, et al. Big-endothelin-1 is not a predictor of aortic stenosis, but it is related to arterial blood pressure. *Int J Cardiol* 2006;113:174-80.
14. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2001;104:1336-42.
15. Bonow RO, Carabello B, Chatterjee K, et al. 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 (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1486-1588.
16. Chan K. Is aortic stenosis a preventable disease? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:593-9.
17. Chan KL, Ghani M, Woodend K, et al. Case-controlled study to assess risk factors for aortic stenosis in congenitally bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2001;88:690-3.
18. Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:169-75.
19. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, et al. Determinants of progressive vascular calcification in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1489-96.
20. Chong AY, Blann AD, Lip GYH. The endothelium and the heart. *Q J Med* 2003;96:253-267.
21. Cosenzi A. The analysis of endothelin receptors: results and perspectives. *Curr Pharmacol Analysis* 2005;1:93-108.

22. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with „benign“ aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002;162:2345-2347.
23. Cowell SJ, Newby, DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389-97.
24. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1214-23.
25. Čerbák R, Bedáňová H, Bočková L, et al. Plicní hypertenze u aortální stenózy. *Cor Vasa* 2004;46:326-330.
26. Čerbák R. Aortální stenóza ve vyšším věku. *Kardiol Prax* 2005;3:103-107.
27. Demer LL, Tintut Y, Parhami F. Novel mechanism in accelerated vascular calcification in renal disease patients. *Curr Op Nephrol Hypertens* 2002;11:437-443.
28. de Winter RJ, Koch KT, van Straalen JP, et al. C-reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplasty. *Am J Med* 2003;115:85-90.
29. Drolet MC, Arsenaault M, Couet J. Experimental aortic valve stenosis in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1211-17.
30. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ehrlicher A, et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003;91:99-101.
31. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-3326.
32. Fox CS, Guo C-Y, Larson MG, Vasan RS, Parise H, O'Donnell CJ, Agostino RBD, Keaney JF, Benjamin EJ. Relations of inflammation and novel risk factors to valvular calcification. *Am J Cardiol* 2006;97:1502-5.
33. Galante A, Petroiusti A, Vellini M, et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1078-1082.
34. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH 1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005;437:270-4.
35. Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, et al. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2257-62.
36. Giachelli CM, Jono S, Shioi A, et al. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Suppl 1):S34-S37.
37. Glader, CA, Birgander LS, Soederberg S, et al. Lipoprotein(a), Chlamydia pneumoniae, leptin and tissue plasminogen activator as risk markers for valvular aortic stenosis. *Eur Heart J*, 2003;24:198-208.
38. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1014-1021.
39. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
40. Helseke S, Lindstedt KA, Laine M, et al. Induction of local angiotensin-II producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1589-66.
41. Hong C, Becker CR, Schoepf UJ, et al. Coronary artery calcium: Absolute quantification in nonenhanced and contrast-enhanced multidetector row CT studies. *Radiology* 2002;223:474-80.
42. Houslay ES, Cowell SJ, Prescott RJ, et al. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial. *Heart* 2006;92:1207-12.

43. Jeon DS, Atar S, Brach AV, et al. Association of mitral annulus calcification, aortic valve sclerosis and aortic root calcification with abnormal myocardial perfusion single proton emission tomography in subjects age \geq 65 years old. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1988-93.
44. Jimenez-Candil J, Bermejo J, Yotti R, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive patients in aortic stenosis: a drug withdrawal study. *Heart* 2005;91:1311-8.
45. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol* 2005;9:281-6.
46. Katz R, Wong ND, Kronmal R, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic study of Atherosclerosis. *Circulation* 2006;113:2113-2119.
47. 47. Koos R, Mahnken AH, Kuhl HP, et al. Quantification of aortic valve calcification using multislice spiral computed tomography: comparison with atomic absorption spectroscopy. *Invest Radiol* 2006;41:485-9.
48. Kume T, Kawamoto T, Aksaka T, et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:914-8.
49. Lang, RM, Bierig M., Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.
50. Levin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve. Adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation* 2005;111:832-834.
51. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. in: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Heart Disease*, 7th ed, 2005 Elsevier Saunders, Philadelphia, Pennsylvania.
52. Liebe V, Brueckmann M, Borggrefe M, Kaden JJ. Statin therapy of calcific aortic stenosis: hype or hope? *Eur Heart J*, 2006 doi:10.193/eurheartj/ehi697.
53. Linhartová K, Daum O, Hájek T, Čepelák M. Osifikace aortální chlopně. *Cor Vasa* 2006;48 (7-8)261.
54. Linhartová K, Beránek V, Šefrna F et al. Aortic stenosis severity is not a risk factor of poststenotic dilatation of the ascending aorta. *Circ J* 2007;1:84-88.
55. Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellikka PA, et al. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:789-795.
56. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. The prognostic value of big endothelin-1 in more than 2,300 patients with heart failure enrolled in the Valsartan Heart failure Trial (Val-HeFT). *J Card Fail* 2006;12:375-80.
57. Mazzone A, Epistolato MC, De Caterina R, et al. Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration, and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated inflammatory process in end stage calcified aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1670-6.
58. Merjianian R, Budoff M, Adler S, Berman N, Mehrotra R. Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease. *Kidney Int* 2003;64:263-271.
59. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron beam tomography. *Circulation* 2004;110:356-62.
60. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol* 1999;84:459-61.

61. Mills WR, Einstadter D, Finkelhor RS, et al. Calcium-phosphorus product is associated with severity of aortic stenosis in patients with normal renal function. *J Am Coll Cardiol* 2004;43, 434A.
62. Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522-1528.
63. Nightingale AK, Horowitz JD. Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. *Heart* 2005;91:1389-1393.
64. Nkomo VT, Gardin JM, Skleton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Sarano ME. Burden of valvular heart disease: a population based study. *Lancet* 2006 DOI:10.1016/S0140-6736 (06)69208-8.
65. Novaro GM, Sachar R, Pearce GL, Sprecher DL, Griffin BP. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation* 2003;108:1804-8.
66. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001;104:2205-9.
67. 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.
68. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med* 2005;165:858-62.
69. O'Brien K. Pathogenesis of aortic valve disease A disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2006;26:1721-8.
70. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Ryden L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1162-70.
71. Ortlepp JR, Pillich M, Schmitz F, et al. Lower serum calcium levels are associated with greater calcium hydroxyapatite deposition in native aortic valves of patients with severe calcific aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2006;15:502-8.
72. Otto CM, Lind BK, Kitzman, DW, et al. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142-147.
73. Otto CM, Kuusisto I, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844-853.
74. Otto CM, O'Brien KD. Why is there discordance between calcific aortic stenosis and coronary artery disease? *Heart* 2001;85:601-2.
75. Otto CM. Calcification of bicuspid aortic valves. *Heart* 2002;88:321-2.
76. Otto CM. Aortic stenosis: even mild disease is significant. *Eur Heart J* 2004;25:185-7.
77. Otto CM. Why is aortic sclerosis associated with adverse outcomes? *J Am Coll Cardiol* 2004;43:176-8.
78. Palta, S., Pai, AM., Gill, KS., et al. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation* 2000;101:2497-502.
79. Ray KK, Morrow DA, Shiu A, Rifai N, Cannon CP. Relation between soluble intercellular adhesion molecule-1, statin therapy, and long-term risk of clinical cardiovascular events in patients with previous acute coronary syndrome (from PROVE IT-TIMI22). *Am J Cardiol* 2006;98:861-5.
80. Pearlman AS. Medical treatment of aortic stenosis: promising, or wishful thinking? *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1731-4.

81. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;111:3290-5.
82. Poggianti E, Venneri L, Chubuchny V, et al. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:136-141.
83. Pohle K, Maffert R, Ropers D, et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 2001;104:1927-32.
84. Qunibi WY, Nolan CA, Ayus JC. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: a century old phenomenon. *Kidney International* 2002;62, Suppl. 82:S73-S80
85. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:695-701.
86. Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock RD., et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107:2181-2184.
87. Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock RD, et al. Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxid synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve. *Heart* 2005;91:806-810.
88. Rajamannan NM, Otto, CM. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2004;110:1180-1182.
89. Rappaport SH, Connolly JM, Fulmer J, et al. Mechanisms of the in vivo inhibition of calcification of bioprosthetic porcine aortic valve cusps and aortic wall with triglycidylamine/mercapto biophosphonate. *Biomaterials* 2007;28:690-9.
90. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy R, Hannekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 2004;336:973-9.
91. Ridker PM, Libby P. Risk factors for atherothrombotic disease. in: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Heart Disease*, 7th ed, 2005 Elsevier Saunders, Philadelphia, Pennsylvania.
92. Ridker PM, Glym HJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
93. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a) and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-5.
94. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005;111:920-5.
95. Robicsek F, Thubrikar MJ, Fokin AA. Cause of degenerative disease of trileaflet aortic valve: review on subject and presentation of a new theory. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1346-54.
96. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989;64:507-512.
97. Roig E. Usefulness of neurohormonal markers in the diagnosis and prognosis of heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2006;8 (Suppl E):E12-E17.
98. Roodman GD. Mechanism of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
99. Rossebø A, Pedersen T, Skjaerpe T et al. Design of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) Study. *Atherosclerosis* 2003;170 (suppl 4):253.
100. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611-7.
101. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*, 2004;110:1291-1295.

102. Rosenhek R, Klaar U, Schomper M et al. Mild and moderate aortic stenosis: natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25:199-205.
103. Rosenhek R. Statins for aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2441-3.
104. Ruhl KM, Das M, Koos R, et al. Variability of aortic valve calcification measurement with multislice spiral computed tomography. *Invest Radiol* 2006;4:370-3.
105. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
106. Shavelle DM, Budoff MJ, Buljubasic N, et al. Usefulness of aortic valve calcium scores by electron beam computed tomography as a marker for aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003;92:349-353.
107. Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ et al. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002;359:1125-1126.
108. Soini Y, Satta J, Maatta M, Autio-Harmainen H. Expression of MMP2, MMP9, MT-1MMP, TIMP1, and TIMP2 mRNA in valvular lesions of the heart. *J Pathol.* 2001;194:225-31.
109. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.
110. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease *Am J Med* 1987;82:953-6.
111. Umana E, Ahmed W, Alpert MA. Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003;4:237-42.
112. Urena P, Malergue MC, Goldfarb B, et al. Evolutive aortic stenosis in hemodialysis patients: analysis of risk factors. *Nephrologie* 1999;20:217-225.
113. Varma R, Aronow WS, Clung JA, et al. Prevalence of valve calcium and association of valve calcium with coronary artery disease, atherosclerotic vascular disease and all cause mortality in 137 patients undergoing hemodialysis for chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2005;95:742-743.
114. Wu B, Elmariah S, Kaplan FS, et al. Paradoxical effects of statins on aortic valve myofibroblasts and osteoblasts: implications for end stage valvular heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:592-7.
115. Yilmaz MB, Guray U, Guray Y et al. Lipid profile of patients with aortic stenosis might be predictive of rate of progression. *Am Heart J* 2004;147:915-8.
116. Yamamoto H, Shavelle D, Tarasu J, et al. Valvular and thoracic calcium as a marker of the extent and severity of angiographic coronary artery disease. *Am Heart J* 2003;146:153-9.
117. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5.
118. Wallby L, Janerot-Sjoberg, B, Steffensen T, et al. T-lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002;88:348-51.
119. Zand T, Majno G, Nunnari JJ et al. Lipid deposition and intimal stress and strain: a study in rats with aortic stenosis. *Am J Pathol* 1991;139:101-13.
120. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777-802.

11. Seznam použitých zkratk

ACE	= angiotenzin konvertující enzym
AS	= aortální stenóza
ASE	= American Society of Echocardiography
ASKL	= aortální skleróza
AT	= angiotenzin
AVA	= plocha aortálního ústí
AVC	= kalcifikace aortální chlopně
BMI	= index tělesné hmotnosti
BSA	= tělesný povrch
CCS	= Canadian Cardiovascular Society
CRP	= C-reaktivní protein
EBT	= tomografie elektronovým paprskem
ELISA	= enzyme-linked immunosorbent assay
HDL	= high density lipoprotein
ICHS	= ischemická choroba srdeční
ICAM-1	= intercelulární adhezivní molekula - 1
IL	= interleukin
IS	= interval spolehlivosti
LDL	= low density lipoprotein
MDCT	= multidetektorová výpočetní tomografie
NYHA	= New York Heart Association
OR	= odds ratio
PTH	= parathormon
RANK	= receptor activator of nuclear factor kappa B
s	= solubilní
TEE	= transezofageální echokardiografie
TGF	= tumor growth factor
VCAM-1	= vaskulární adhezivní molekula-1
2D	= dvojrozměrná

12. Poděkování

Dovoluji si poděkovat svému školiteli, prof. MUDr. Romanu Čerbákovi, CSc. za odborné vedení během vědecké přípravy. Děkuji všem spoluřešitelům grantového projektu IGA MZ NR 8306-5 za výbornou spolupráci, zejména prof. MUDr. O. Topolčanovi, CSc. a prof. MUDr. J. Rackovi, DrSc., na jejichž pracovištích probíhaly laboratorní analýzy, doc. MUDr. J. Ferdovi, PhD. za hodnocení CT a přednostovi školícího pracoviště doc. MUDr. M. Matějovičovi, PhD., za jehož podpory práce na projektu pokračuje.

Děkuji také paní prof. MUDr. Haně Rosolové, DrSc. a doc. MUDr. J. Dvořákovi, CSc. za cenné rady a kritické připomínky v průběhu práce.

Velmi cenná pro mě byla diskuse s prof. MUDr. K. Opatrným, DrSc, Jr. na počátku plánování výzkumného projektu.

Své rodině děkuji za podporu a trpělivost.

Souhlasím s půjčováním mé práce. MUDr. Kateřina Linhartová

V Plzni, 24. 1. 2007