UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

Patogeneze aortální stenózy
Možnosti medikamentózního ovlivnění progrese aortální stenózy

MUDr. Gabriela Štěrbáková

Kombinovaný doktorský studijní program, vnitřní lékařství

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Plzeň 2011

Kompletní práce je ve formě přílohy

OBSAH

1. Úvod

1.1. Etiologie a patogeneze aortální stenózy

1.1.1. Základní pojmy
1.1.2. Počáteční léze
1.1.3. Rizikové faktory aortální stenózy
1.1.4. Genetické aspekty aortální stenózy
1.1.5. Zánět a kalcifikující nemoc aortální chlopně
1.1.6. Neoangiogeneze, endoteliální dysfunkce a kalcifikace aortální chlopně
1.1.7. Kalcium-fosfátový metabolismus, valvulární kalcifikace a aortální stenóza

1.2. Možnosti medikamentózního ovlivnění progrese aortální stenózy

1.2.1. Epidemiologie
1.2.2. Léčba aortální stenózy
1.2.3. Statiny
1.2.4. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu u aortální stenózy
1.2.5. Eplerenon a aortální stenóza
1.2.6. Další možnosti farmakologického ovlivnění progrese aortální stenózy
1.2.7. Osteoporóza a aortální stenóza

2. Cíl práce

3. Metodika

3.1. Prospektivní sledování pacientů s aortální sklerózou, stenózou a kontrolní skupinou bez postižení aortální chlopně

3.1.1. Vstupní a vylučovací kriteria souboru
3.1.2. Kontrolní vyšetření
3.1.3. Anamnéza
3.1.4. Fyzikální vyšetření a EKG
3.1.5. Laboratorní vyšetření

3.1.6. Echokardiografické vyšetření
3.1.7. Multidetektorová výpočetní tomografie (MDCT)
3.1.8. Statistické zpracování

3.2. Pilotní retrospektivní analýza asociace progrese aortální stenózy s léčbou bisfosfonáty

3.2.1. Soubor
3.2.2. Klinické údaje
3.2.3. Echokardiografické vyšetření
3.2.4. Statistické zpracování

4. Výsledky

4.1. Prospektivní sledování pacientů s aortální sklerózou, stenózou a kontrolní skupinou bez postižení aortální chlopně

4.1.1. Prospektivní sledování celého souboru
4.1.2. Aortální stenóza před a po náhradě aortální chlopně
4.1.3. Progrese kalcifikace aortální chlopně ve skupinách s aortální sklerózou a vstupně normální aortální chlopní

4.2. Pilotní retrospektivní analýza asociace progrese aortální stenózy s léčbou bisfosfonáty

4.2.1. Soubor
4.2.2. Longitudinální analýza asociace léčby bisfosfonátů s progresí aortální stenózy

5. Diskuse

5.1. Prospektivní sledování souboru pacientů s aortální sklerózou, normální aortální chlopní a po náhradě aortální chlopně pro stenózu

5.1.1. Vývoj symptomatologie, kardiovaskulárního rizikového profilu, echokardiografických parametrů a farmakoterapie vstupní do finální kontroly pacientů po náhradě aortální chlopně pro stenózu
5.1.2. Progrese kalcifikace aortální chlopně a její prediktory v souboru pacientů s aortální sklerózou nebo normální aortální chlopní a významnou koronární nemocí

5.2. Pilotní retrospektivní analýza asociace progrese aortální stenózy s léčbou bisfosfonáty

6. Závěr

6.1. Prospektivní sledování souboru pacientů s aortální sklerózou, normální aortální chlopní a po náhradě aortální chlopně pro stenózu

6.2. Pilotní retrospektivní analýza asociace progrese aortální stenózy s léčbou bisfosfonáty

6.3. Výstupy pro klinickou praxi a perspektiva dalšího výzkumu

7. Obrázky

8. Tabulky

9. Přehled citované literatury

10. Seznam použitých zkratek

11. Poděkování

12. Publikace

4. Výsledky

V první části jsou uvedeny výsledky prospektivního sledování souboru pacientů s aortální sklerózou, stenózou a kontrolní skupinou bez iniciálního postižení aortální chlopně. Druhá část obsahuje výsledky pilotní retrospektivní analýzy asociace bisfosfonátů s progresí aortální stenózy.

4.1. Prospektivní sledování souboru pacientů s aortální sklerózou, stenózou a kontrolní skupinou bez iniciálního postižení aortální chlopně

4.1.1. Prospektivní sledování celého souboru

Bylo zařazeno celkem 294 pacientů. Srovnání vstupních charakteristik bylo již dříve publikováno, a proto není předmětem této práce. Přehled základních charakteristik jednotlivých skupin souboru uvádí Tabulka 3.1. Průměrná doba sledování pacientů činila 30±11 měsíců a nelišila se významně mezi skupinami. Průběh studie ukazuje Obrázek 4.1.

Finální kontrola byla provedena u 221 (75%) pacientů.

Mortalita celého souboru byla 13% (37) pacientů, nepodařilo se získat jakékoli údaje o 12% (36) pacientů. Mortalitu během sledovaného období ukazuje Obrázek 4.2. Mortalita pacientů s aortální stenózou byla významně vyšší než u pacientů s aortální sklerózou nebo normální aortální chlopní, jak ukazuje Obrázek 4.3. (24 (19%) vs 8 (8%) vs 5 (8%) $p < 0{,}001$).

Celkový výskyt fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod v celém souboru byl 84 (29%) (Obrázek 4.4.). Jejich podrobný přehled ukazuje Tabulka 4.1. a srovnání výskytu v jednotlivých skupinách Obrázek 4.5.

Přehled provedených intervencí během sledovaného období ukazuje Tabulka 4.2. Srovnání kardiovaskulárního rizikového profilu, vybraných biochemických a echokardiografických parametrů souboru při vstupním a finálním vyšetření ukazují Tabulky 4.3. a 4.4., změny farmakoterapie znázorňuje Tabulka 4.5. Z tabulek vyplývá, že došlo k nárůstu terapie AT II inhibitory, avšak současně k významnému vzestupu systolického i diastolického krevního tlaku, vzestup terapie statiny byl provázen poklesem hladiny celkového a LDL cholesterolu a nárůstem hladiny HDL cholesterolu.

Prediktory mortality v celém souboru ukazuje Tabulka 4.6. Jako nezávislé prediktory mortality v celém souboru byly po adjustaci na věk a další rizikové faktory identifikovány: hladina kreatininu>115µmol/l (β koeficient 1,4 (95%IS 1,14-1,67) p=0,001) a ejekční frakce levé komory (β koeficient -0,04 (95%IS -0,05- -0,03) p= 0,008).

4.1.2 Aortální stenóza před a po náhradě aortální chlopně

Náhradu aortální chlopně podstoupilo celkem 89% (114) pacientů, v 69% šlo o bioprotézu, u 73% byla současně provedena i koronární revaskularizace. (Tabulka 4.2.)
Dále jsme srovnali vybrané parametry souboru při vstupním a finálním vyšetření tj. před a 30±11 měsíců po náhradě aortální chlopně.

Zlepšení symptomatologie dokumentuje Obrázek 4.6a-d. Angina pectoris převážně stupně CCS 1 však přetrvávala u 18% a námahová dušnost převážně NYHA II až u 40% pacientů.

Došlo k významnému nárůstu systolického a diastolického krevního tlaku (Obrázek 4.7a., 4.7b.) i přes vzestup farmakoterapie ACE inhibitory i AT II blokátory (Tabulka 4.7.) Echokardiografie (Tabulka 4.8.) prokazuje regresi hypertrofie levé komory.

4.1.3 Progrese kalcifikace aortální chlopně ve skupinách s aortální sklerózou a vstupně normální aortální chlopní

Základní charakteristiky obou skupin ukazuje Tabulka 3.1. Nebylo významných rozdílů mezi skupinami (hodnoty pravděpodobnosti v tabulce neuvedeny). Srovnání vybraných metabolických parametrů ukazuje Tabulka 4.9., statisticky významný rozdíl byl zaznamenám pouze v hladině sérového fetuinu A, která byla ve skupině aortální sklerózy nižší než u pacientů s intaktní aortální chlopní.

Kalcifikace aortální chlopně a její progrese byla hodnocena pomocí MDCT. Pacienti s aortální sklerózou měli významně vyšší objem kalcia ve chlopni, avšak objem kalcia >0 byl i u 80% pacientů s echokardiograficky intaktní chlopní (Obrázek 4.8.)

Výsledky ukazuje Tabulka 4.10. Jsou uvedena pouze data pacientů, u nichž proběhlo iniciální i finální hodnocení.

Progrese kalcifikace hodnocená jako změna objemu kalcia/rok byla u pacientů s aortální sklerózou významně vyšší než ve skupině s intaktní chlopní (Tabulka 4.10.)

Zařazení do skupin vycházelo z echokardiografického hodnocení. Porovnali jsme proto ještě data pacientů s nulovým objemem kalcia ve chlopni podle MDCT s ostatními, výsledky ani hladiny významnosti se však nezměnily (data neuvedena).

Dále jsme hodnotili asociaci jednotlivých kardiovaskulárních rizikových faktorů a laboratorních charakteristik s progresí kalcifikace. Jediným nezávislým prediktorem kalcifikace byl vstupní objem kalcia ve chlopni (Tabulka 4.11.) Progrese kalcifikace korelovala se vstupní hladinou hs CRP, avšak po adjustaci na vstupní hodnotu objemu kalcia nebyla tato korelace statisticky významná. Nezjistili jsme asociace progrese kalcifikace s žádným z kardiovaskulárních rizikových faktorů, metabolických faktorů ani s parametry kalcium-fosfátového metabolismu (data neuvedena).

4.2. Pilotní retrospektivní analýza asociace progrese aortální stenózy s léčbou bisfosfonáty

4.2.1. Soubor

Bylo zařazeno celkem 103 pacientů s aortální stenózou, z nichž bylo 28 (27%) léčeno bisfosfonáty, a tato medikace nebyla po dobu sledování přerušována. Průměrný interval mezi vstupním a finálním vyšetřením byl 29±13 měsíců (rozmezí 8-74 měsíců) a nelišil se významně mezi skupinami.

Algoritmus zařazování do studie ukazuje Obrázek 4.9.

Z celkového počtu 103 pacientů 55% (57) mělo mírnou aortální stenózu a 45% (46) střední až těžkou aortální stenózu (Obrázek 4.10.)

Základní charakteristiky souboru uvádí Tabulka 4.12.

Z bisfosfonátů byl podáván alendronát v dávce 70mg za týden perorálně (24 pacientů (86%), nebo ibadronát v dávce 150mg za měsíc perorálně (4 pacienti (14%). Ve skupině pacientů léčených bisfosfonáty užívalo 19 pacientů (70%) současně vitamín D v dávce 800-1200IU za den. V kontrolní skupině pacientů nebyla pacienty užívána žádná farmakoterapie osteoporózy včetně vitamínu D a kalcia.

Statiny bylo léčeno 46% (13) ve skupině léčených bisfosfonáty a 57% (43) pacientů bez léčby bisfosfonáty. Zastoupení jednotlivých statinů ukazuje Obrázek 4.11.

Srovnání základních charakteristik pacientů s léčbou a bez léčby v podskupinách s lehkou a střední až těžkou aortální stenózou ukazuje Tabulka 4.12. Ve skupině mírné aortální stenózy bylo ve skupině léčené bisfosfonáty více žen a nekuřáků, naopak více diabetiků bylo zastoupeno v neléčené skupině.

Srovnání echokardiografických parametrů mezi skupinou léčenou bisfosfonáty a kontrolní skupinou ukazuje Tabulka 4.13.

4.2.2. Longitudinální analýza asociace léčby bisfosfonáty s progresí aortální stenózy

Srovnání hemodynamické progrese lehké aortální stenózy mezi pacienty léčenými bisfosfonáty a bez této léčby ukazuje Obrázek 4.12.

Ve skupině pacientů léčených bisfosfonáty jsme nezjistili významný rozdíl v progresi aortální stenózy mezi pacienty, kteří dostávali současně vitamin D a bez této léčby (p=0,48) ani ve skupině s lehkou aortální stenózou (p=0,15, data neuvedena).

Ve skupině pacientů se střední až těžkou aortální stenózou, neumožňoval nízký počet pozorování validní statistickou analýzu.

Léčba bisfosfonáty byla identifikována jako nezávislý prediktor progrese lehké aortální stenózy (Tabulka. 4.14.).

Ve skupině se střední až těžkou stenózou byl jako jediný nezávislý prediktor progrese vady identifikován výchozí střední gradient (β koeficient -0,20 (95% IS -0,34 - -0,06) p=0,005, data neuvedena).

6. Závěr

6.1. Prospektivní sledování souboru pacientů s aortální sklerózou, normální aortální chlopní a po náhradě aortální chlopně pro stenózu

Pacienti zařazení pro aortální stenózu, kteří následně podstoupili náhradu aortální chlopně, měli během prospektivního sledování vyšší mortalitu i vyšší výskyt fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod než pacienti s aortální sklerózou a vstupně normální aortální chlopní. Nezávislými prediktory mortality byla hladina kreatininu a ejekční frakce levé komory.

Během sledovaného období dále v celém souboru došlo k vzestupu systolického i diastolického krevního tlaku, zatímco ve farmakoterapii byl zaznamenán nárůst terapie AT II inhibitory.

Současně došlo k významnému poklesu hladiny celkového a LDL cholesterolu a zvýšení hladiny HDL cholesterolu. Tyto změny korespondovaly s nárůstem terapie statiny.

Dva roky po náhradě aortální chlopně s/ nebo bez revaskularizace byla zjištěna symptomatologie anginy pectoris u méně než pětiny pacientů, nejčastěji lehkého stupně. Dušnost, nejčastěji stupně NYHA II nebo III, byla zjištěna u dvou pětin pacientů.

V této skupině došlo k významnému nárůstu systolického i diastolického krevního tlaku, nárůstu farmakoterapie AT II blokátory a ACE inhibitory a k regresi hypertrofie levé komory, nezměnily se parametry ascendentní aorty.

V prospektivním sledování pacientů s aortální sklerózou nebo intaktní aortální chlopní jsme pomocí CT zjistili nárůst objemu kalcia ve chlopni v obou skupinách.

Jediným nezávislým prediktorem progrese kalcifikace chlopně byla vstupní hodnota objemu kalcia ve chlopni stanovená CT. S progresí kalcifikace korelovala i hladina hsCRP, tato závislost však nebyla významná po adjustaci na vstupní objem kalcia. Neprokázali jsme asociaci progrese kalcifikace s hladinou vitaminu D, PTH ani parametry lipidového a glukózového metabolismu.

6.2. Pilotní retrospektivní analýza asociace progrese aortální stenózy s léčbou bisfosfonáty.

V pilotní retrospektivní studii byla u pacientů s lehkou aortální stenózou a zachovanou funkcí ledvin pomalejší progrese aortální stenózy spojena s perorální léčbou osteoporózy alendronátem nebo ibandronátem. Výsledky naší pilotní studie naznačují existenci příznivé inverzní asociace léčby osteoporózy s progresí kalcifikované aortální stenózy a zasluhují si další hodnocení v prospektivní studii.

Výstupy pro klinickou praxi

U pacientů po úspěšné náhradě aortální chlopně by mohla intenzivnější kontrola arteriální hypertenze vést k zlepšení parametrů diastolické dysfunkce a tím i ke zlepšení relativně časté symptomatologie dušnosti.

Vzhledem k asociaci mezi osteoporózou a kalcifikací chlopně by mohlo být přínosné pacienty s aortální stenózou vyšetřovat ke zjištění přítomnosti a závažnosti osteoporózy.

Perspektiva dalšího výzkumu

Naše výsledky naznačují, že ke zhodnocení významu parametrů kalcium fosfátového metabolismu v progresi kalcifikace chlopně by mohlo být přínosné zaměřit se selektivně na pacienty s již potvrzenou aortální stenózou, optimálně ve stadiu hemodynamicky lehké vady.

Výsledky naší pilotní studie naznačují existenci příznivé inverzní asociace léčby osteoporózy s progresí kalcifikované aortální stenózy a zasluhují si další hodnocení v prospektivní studii.

11. Poděkování

Dovoluji si poděkovat své školitelce, doc. MUDr. Kateřině Linhartové, PhD. za neocenitelnou pomoc a podporu během mého doktorského studia, odborné vedení a obdivuhodný profesionální přístup.

Děkuji vedení školícího pracoviště, jmenovitě prof. MUDr. Martinu Matějovičovi, PhD., prof. MUDr. Richardu Rokytovi, PhD. a doc. MUDr. Jiřímu Dvořákovi, CSc. za cenné připomínky k práci a podporu projektu.

Děkuji všem řešitelům grantového projektu IGA MZ NR 8306-5 za výbornou spolupráci, jmenovitě pak prof. MUDr. Romanu Čerbákovi, CSc. z Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně. Dále pak prof. MUDr. Ondřeji Topolčanovi, prof. MUDr. Jaroslavu Rackovi, DrSc. a Ing. Ladislavu Trefilovi za laboratorní analýzy vzorků na jejich pracovištích.

Děkuji také prof. MUDr. Haně Rosolové, DrSc. a prof. MUDr. Janu Filipovskému, CSc. za nedocenitelné kritické připomínky a podněty v průběhu let řešení grantového projektu. Děkuji také Doc. MUDr. Jiřímu Ferdovi, PhD. za hodnocení CT a poskytnutí snímků a MUDr. Václavu Vyskočilovi, PhD. za spolupráci.

Nelze vynechat poděkování mé rodině za trpělivost a podporu.

Kompletní práce je ve formě přílohy