

Kardiovaskulární rizikový profil pacientů s koincidencí koronární nemoci a aortální stenózy nebo sklerózy*

Kateřina Linhartová***, Gabriela Štěrbáková**, Roman Čerbák***

*Kardiovaskulární centrum dospělých Fakultní nemocnice v Motole,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha,

**I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Plzeň,

***Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno, Česká republika

Linhartová K***, Štěrbáková G**, Čerbák R*** (*Kardiovaskulární centrum dospělých Fakultní nemocnice v Motole a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, **I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Plzeň, ***Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno, Česká republika). **Kardiovaskulární rizikový profil pacientů s koincidencí koronární nemoci a aortální stenózy nebo sklerózy.** *Cor Vasa* 2008;50(3):104–108.

Cíl: Porovnat kardiovaskulární rizikový profil pacientů s významnou koronární nemocí spojenou s aortální stenózou nebo sklerózou.

Metodika: Srovnání klinických, laboratorních a angiografických údajů konsekutivních pacientů s angiograficky významnou koronární nemocí spojenou s aortální stenózou (AS) (střední gradient ≥ 30 mm Hg) nebo neobstrukční aortální sklerózou (střední gradient ≤ 10 mm Hg).

Výsledky: Zařadili jsme 127 pacientů s AS (85 mužů) a 101 pacientů s aortální sklerózou (76 mužů). Pacienti s AS byli starší (71 ± 7 vs. 66 ± 7 let; $p < 0.001$). Obě skupiny se významně nelišily ve výskytu hlavních kardiovaskulárních rizikových faktorů: hyperlipidemie 78 %, hypertenze 83 %, diabetes mellitus 37 %, kuřáctví 62 %, koncentracích LDL- a HDL-cholesterolu, indexu tělesné hmotnosti (28,9) a ani hodnotou vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu. Pacienti s AS měli častěji mnohočetné postižení koronárních tepen nebo kmene levé věnčité tepny.

Závěr: Pacienti s koronární nemocí a AS jsou starší než pacienti s přidruženou aortální sklerózou; obě skupiny mají podobný a velmi nepříznivý kardiovaskulární rizikový profil.

Klíčová slova: Aortální stenóza – Kalcifikace – Koronární nemoc

Linhartová K***, Štěrbáková G**, Čerbák R*** (*Cardiovascular Adult Center, Motol University Hospital and Charles University School of Medicine 1, Prague, **Department of Internal Medicine I, Plzeň University Hospital and Charles University School of Medicine, Plzeň, ***Cardiovascular and Transplant Surgery Center, Brno, Czech Republic). **The cardiovascular risk profile in patients with co-existing coronary artery disease and aortic stenosis or sclerosis.** *Cor Vasa* 2008;50(3):104–108.

Aim: To compare the cardiovascular risk in patients with significant coronary artery disease associated with aortic stenosis or sclerosis.

Method: To compare the clinical, laboratory and angiographic data of consecutive patients with angiographically significant coronary artery disease associated with aortic stenosis (AS) (mean gradient ≥ 30 mmHg) or non-obstructive aortic sclerosis (mean gradient ≤ 10 mmHg).

Results: A total of 127 patients with AS (85 males) and 101 patients with aortic sclerosis (76 males) were included into the study. Patients with AS were older (71 ± 7 vs. 66 ± 7 years; $p < 0.001$). The two groups did not differ significantly in the incidence of major cardiovascular risk factors: hyperlipidemia 78%, hypertension 83%, diabetes mellitus 37%, smoking 62%, LDL- and HDL-cholesterol levels, body mass index (28.9) or in the highly sensitive C-reactive protein levels. AS patients were shown to have more often multivessel coronary disease or left main trunk disease.

Conclusion: Patients with coronary artery disease and AS are older compared with patients with associated aortic stenosis; both groups show a similar and most adverse cardiovascular risk profile.

Key words: Aortic stenosis – Calcification – Coronary artery disease

Adresa: MUDr. Kateřina Linhartová, PhD, Kardiovaskulární centrum, FN Motol, V úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: linhartkaterina@atlas.cz

*Podpořeno grantem IGA MZ NR/8306-5 a VZ Univerzity Karlovy MSM0021620817
Invazivní přístupy k záchraně a regeneraci myokardu.

Aortální stenóza je spolu s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční v rozvinutých zemích třetí nejčastější kardiiovaskulární chorobou a nejčastější indikací k operaci chlopní. Zatímco revmatické vady jsou dnes v rozvinutých zemích vzácné, příčinou aortální stenózy u dospělých je prakticky výhradně kalcifikace dvojčípé nebo trojčípé aortální chlopně. Asi polovina pacientů s aortální stenózou má v době operace koronarograficky prokázané významné stenózy věnčitých tepen.^(1–3) Aortální skleróza je neobstrukční ztlustění a kalcifikace aortální chlopně. Je spojena s 50% zvýšením kardiiovaskulární mortality a morbiditu u pacientů nad 65 let.⁽⁴⁾ Kalcifikace aortální chlopně je aktivní, vysoce regulovaný proces příbuzný, ne však identický s aterosklerózou cév,^(5,6) u obou onemocnění se uplatňují hlavní kardiiovaskulární rizikové faktory.

Cílem tohoto sdělení je porovnat kardiiovaskulární rizikový profil a klinické charakteristiky pacientů s koincidencí aortální stenózy a koronární nemoci se skupinou pacientů s významnou koronární nemo-

cí a neobstrukční aortální sklerózou, vyšetřených v rámci našeho projektu zaměřeného na asociaci metabolismu kalcia s kalcifikací aortální chlopně.⁽⁷⁾

METODIKA

Zpracovali jsme základní údaje pacientů z našeho výzkumného projektu, který je registrován v systému National Institutes of Health a FDA Clinical Trials.gov pod číslem NCT 00375336. Studie probíhala na I. interní klinice Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni a v Centru kardiiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně. Protokol byl schválen Vědeckou radou LF UK a ústavními etickými komisemi.

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

Tabulka I
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 %)	0,30
Hypertenze	103 (81 %)	93 (86 %)	0,30
Diabetes mellitus	44 (35 %)	41 (41 %)	0,34
Metabolický syndrom	15 (12 %)	23 (22 %)	0,020
Kuřáci	52/87 (57 %)	64 (63 %)	0,18
Hyperlipoproteinemie	109 (85 %)	93 (92 %)	0,08
BMI (kg/m ²)	29 ± 4	29 ± 3	0,94
Pas (cm)	101 ± 17	103 ± 9	0,19
Systolický TK (mm Hg)	142 ± 17	136 ± 17	0,007
Diastolický TK (mm Hg)	80 ± 10	80 ± 9	0,70
Maximální gradient (mm Hg)	73 ± 22	–	
Střední gradient (mm Hg)	47 ± 15	–	
AVAI cm ² /m ²	0,43 ± 0,1	–	
Levá komora (d) (mm)	49 ± 7	50 ± 8	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	0,35
Počet postižených tepen			
Jedna tepna	43 (34 %)	30 (28 %)	0,34
≥ 2 tepny	63 (50 %)	69 (64 %)	0,013
Kmen levé věnčité tepny	21 (16 %)	9 (8 %)	0,017

AS – aortální stenóza, ASKL – aortální skleróza, BMI – index tělesné hmotnosti, TK – krevní tlak, AVAI – plocha aortálního ústí indexovaná na tělesný povrch

Hodnoty uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka, kategorické jako počet (procento), χ^2 test pro kategorické, *t*-test pro kontinuální proměnné

Tabulka II
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 %)	0,05
Cévní mozková příhoda	15 (12 %)	13 (12 %)	0,96
ICHDK	11 (9 %)	18 (17 %)	0,06

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

Kategorické proměnné uvedeny jako počet (procento), * χ^2 test

hrudi, námahové dušnosti nebo únavnosti a synkop. Vstupními kritérii byla angiograficky významná koronární nemoc (stenóza postihující více než 50 % průměru na jedné nebo více koronárních tepnách) spojená s neobstrukční aortální sklerózou (maximální rychlost transaortálního průtoku 2,5 m/s, střední gradient ≤ 10 mm Hg) nebo alespoň středně významnou aortální stenózou (střední gradient ≥ 30 mm Hg).

Mezi vylučovací kritéria patřily: akutní koronární syndrom v posledních třech měsících, revmatická choroba srdeční (definována jako aortální stenóza s fúzí komisur + revmatické poškození mitrální chlopně), stav po náhradě aortální chlopně, vrozené komplexní srdeční vady (kromě dvojčipé aortální chlopně), středně významná až významná aortální insuficience (stupně $> 2/4$), Marfanův syndrom, infekční endokarditida, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie, srdeční selhání funkčního stadia NYHA IV, závažné poškození pohyblivosti, těžké selhání ledvin s nutností dialýzy, závažné systémové nebo jiné choroby významně limitující prognózu pacienta (např. známý karcinom, cirhóza jater), primární hyperparatyreóza a nespoupráve 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.

Kontinuální proměnné jsou uvedeny jako průměr \pm směrodatná odchylka nebo medián a 25. a 75. percentil, pokud údaje neodpovídaly normálnímu rozložení. Kategorické proměnné uvádíme jako počet a procento. Ke srovnání mezi skupinami jsme použili *t*-test nebo Mannův-Whitneyův *U* test, u kategorických proměnných χ^2 test, pro multivariální analýzu metodu logistické regrese. Použili jsme software Statgraphics Centurion Version XV.2 (Statpoint Inc., Herndon, Virginia, USA).

VÝSLEDKY

Soubor

Na I. interní klinice FN Plzeň bylo od ledna 2005 do června 2006 zařazeno do studie celkem 115 pacientů s aortální sklerózou a koronární nemocí. Z celkového počtu 59 katetrizovaných pacientů s aortální stenózou mělo významnou koronární nemoc 32 (54 %) pacientů. V CKTCH Brno bylo za stejné období vyšetřeno 209 pacientů s aortální stenózou, z nichž významnou koronární nemoc mělo 120 (57 %) pacientů.

Po vyřazení pacientů s neúplnými údaji bylo do finální analýzy dat zařazeno celkem 228 pacientů

s významnou koronární nemocí rozdělených do dvou skupin: s aortální stenózou ($n = 127$) a aortální sklerózou ($n = 101$).

Základní charakteristiky souboru ukazuje *tabulka I*. 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 % pacientů 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 diabetes mellitus než u pacientů s aortální sklerózou, rozdíl však nebyl statisticky významný. V obou skupinách shodně mělo 53 % pacientů nadváhu (body mass index [BMI] > 25), 33 % pacientů bylo obezních (BMI > 30).

Nejčastějším symptomem aortální stenózy (*tabulka II*) byla podle očekávání dušnost, překvapivě často léčena kličkovými diuretiky: furosemid bralo 35 % pacientů s aortální stenózou, zatímco pouze 18 % nemocných ve skupině s aortální sklerózou.

Anamnézu kardiovaskulárních příhod ukazuje *tabulka II*. 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 %) pacientům s aortální sklerózou, po revaskularizační operaci myokardu byli 4 pacienti s aortální stenózou a jeden s aortální sklerózou.

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 (*tabulka III*). Nejčastějšími léky v obou skupinách byly betablokátory; inhibitory ACE 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. V celém souboru bylo léčeno 75 % pacientů s hyperlipidemií, v obou skupinách naprosto převládaly statiny (94 %).

Tabulka III
Medikamentózní léčba hypertenze

	AS ($n = 103$)	ASKL ($n = 87$)	p^*
Thiazidy	38 (37 %)	16 (17 %)	0,002
Betablokátory	76 (74 %)	75 (82 %)	0,20
Inhibitory ACE	37 (36 %)	66 (71 %)	$< 0,001$
Blokátory AT ₂	15 (15 %)	11 (12 %)	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), χ^2 test

Tabulka IV
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	0,47
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,2 ± 0,3	1,25 ± 0,4	0,36
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,1 ± 1	3,1 ± 1	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	0,06
Apolipoprotein B (mmol/l)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,78

AS – aortální stenóza, ASKL – aortální skleróza

Hodnoty uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka, *t-test

Základní laboratorní parametry

Lipidogram ukazuje *tabulka IV*. Pacienti s aortální stenózou měli vyšší koncentraci lipoproteinu(a) než pacienti s aortální sklerózou; v ostatních parametrech lipidogramu včetně poměru celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu se obě skupiny významně nelišily. V obou skupinách mělo jen 47 % pacientů koncentraci celkového cholesterolu < 4,5 mmol/l nebo LDL-cholesterolu < 2,5 mmol/l.

Mezi skupinami nebyly významné rozdíly v koncentraci homocysteinu ($13,9 \pm 5 \mu\text{mol/l}$ vs. $14,2 \pm 3,9 \mu\text{mol/l}$, $p = 0,19$) a ani v kompenzaci diabetu (hemoglobin A1c $5,8 \pm 1,7 \%$ v obou skupinách). Dvě třetiny diabetiků měly koncentraci hemoglobinu A1c nad doporučenou koncentrací 4,5 %. Pacienti s aortální stenózou se nelišili od nemocných s aortální sklerózou v hodnotě hs C-reaktivního proteinu ($1,94 / 0,79\text{--}5,04 /$ vs. $2,93 / 1,32\text{--}5,34 / \text{mg/l}$, $p = 0,25$), 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 ($1,12 \pm 0,4 \text{ ml/s}$ vs. $1,25 \pm 0,3 \text{ ml/s}$, $p = 0,9$). Pacienti s aortální stenózou však měli vyšší koncentraci urey než pacienti 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. $318 \pm 92 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$).

DISKUSE

Na obou pracovištích měla významnou koronární nemoc více než polovina pacientů s aortální stenózou. Podobné zastoupení přidružené koronární nemoci bylo opakovaně publikováno ve velkých souborech z rozvinutých zemí.^(1,6) Nejčastější symptomatologií aortální stenózy spojené s koronární nemocí byla u našich pacientů (v souladu s literárními údaji) dušnost,⁽⁸⁾ nejméně časté synkopy.

Pacienti s aortální stenózou v našem souboru byli starší než nemocní s aortální sklerózou, měli častěji stenózu kmene levé věnčité tepny a stenózy ≥ 3 tepen. Nebyly významné rozdíly ve výskytu kardiovaskulárních rizikových faktorů, který byl v obou skupinách velmi vysoký. U většiny pacientů byly rizikové faktory medikamentózně léčeny, jejich kontrola však byla v obou skupinách souboru nedostatečná.

V našem souboru byl v porovnání s některými publikovanými údaji⁽⁸⁾ vyšší výskyt hypertenze (83 %). V Cardiovascular Health Study⁽⁴⁾ mělo hypertenzi 55 % pacientů s kalcifikací aortální chlopně. Rozdíl však patrně odráží především zpřísnění kritérií hyper-

tenze, protože systolický tlak byl stejný jako u našich pacientů. Navíc klinicky manifestní ischemickou chorobu srdeční mělo v Cardiovascular Health Study 25 % pacientů s kalcifikací aortální chlopně, zatímco v našem souboru byla významná koronární nemoc vstupním kritériem. Podobně v námi dříve popsáném souboru pacientů s neregulovanou významnou aortální stenózou s koronární nemocí nebo bez koronární nemoci bylo hypertoniků 68 %, což odpovídalo výskytu hypertenze ve věkem odpovídající populaci.⁽⁹⁾

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

V medikamentózní léčbě hypertenze byly nejčastěji podávány betablokátory a thiazidová diuretika. Inhibitory ACE nebo blokátory AT_2 užívalo 51 % hypertoniků s aortální stenózou. Tento nálezní je ve shodě s literárními údaji⁽¹⁰⁾ a nepřímě nasvědčuje jejich dobré toleranci, kterou nedávno podpořila i prospektivní randomizovaná studie.⁽¹¹⁾

Naopak koncentrace celkového cholesterolu byly u našich pacientů nižší ($\sim 5 \text{ mmol/l}$) než v Cardiovascular Health Study (5,7 mmol/l). Pacienti s aortální stenózou měli nižší koncentraci lipoproteinu(a); nelišili se však v ostatních hodnotách lipidogramu ani v poměru HDL/celkový cholesterol, který byl v jedné studii spojen s rychlejší progresí aortální stenózy.⁽¹²⁾

Vyšší koncentrace urey a urikemie pacientů s aortální stenózou si vysvětlujeme diuretickou medikací s vysokým podílem kličkových diuretik.

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

ZÁVĚR

V našem souboru 228 pacientů s angiograficky významnou koronární nemocí, z toho 127 s významnou aortální stenózou a 101 s neobstrukční aortální skle-

rózou, jsme zjistili: vysoce nepříznivý kardiovaskulární rizikový profil a nedostatečnou kontrolu kardiovaskulárních rizikových faktorů v obou vyšetřených skupinách, bez významného rozdílu mezi skupinami.

Je třeba pátrat po dalších hormonálních či metabolických parametrech, které by se mohly uplatnit v patogenezi kalcifikované aortální stenózy.

Poděkování: Autoři si dovoluují poděkovat za výbornou spolupráci všem, kteří se podílejí na grantovém projektu IGA MZ NR 8306-5: MUDr. Františku Štět-kovi, MUDr. Sylvě Kovalové Ph.D., Ing. Jaroslavu Vespalcovi a paní Marii Skříčkové z CKTCH Brno, MUDr. Ivo Bernatovi, MUDr. Janu Peškovi, prof. MUDr. Ondřeji Topolčanovi, CSc., a prof. MUDr. Jaroslavu Rackovi, DrSc., Ing. Vladimíru Trefilovi a laborantkám Úseku imunodiagnostiky a Ústavu klinické biochemie a hematologie, a speciální dík sestrám a laborantkám Kardiologického oddělení I. interní kliniky FN Plzeň.

LITERATURA

1. 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.
2. Chan K. Is aortic stenosis a preventable disease? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:593–9.
3. Čerbák R. Aortální stenóza ve vyšším věku. *Kardiolog Prax* 2005;3:103–7.
4. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630–4.
5. Otto CM, Kuusisto I, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844–53.
6. Linhartová K, Čerbák R, Rosolová H. Aortální stenóza, skleróza a ateroskleróza. *Vnitř Lék* 2005;51:458–61.
7. Linhartová K, Veselka J, Štěrbačková G, Racek J, Topolčan O, Čerbák R. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. *Circ J* 2008;72:245–50.
8. Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, et al. Symptomatic aortic stenosis: Does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension* 2003;41:1268–72.
9. Linhartová K, Filipovský J, Čerbák R, Štěrbačková G, Hanišová I, Beránek V. Severe aortic stenosis and its association with hypertension: analysis of clinical and echocardiographic parameters. *Blood Pressure* 2007;16:122–8.
10. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004;110:1291–5.
11. 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.
12. 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.

Došlo do redakce 4. 9. 2007

Přijato po úpravách 23. 10. 2007

PRESTARIUM® NEO

PRESTARIUM® NEO FORTE

PRESTARIUM® COMBI

PREDUCTAL® MR

TENAXUM®

Procoralan®

