

Zmiany w epidemiologii i historia naturalna wad zastawkowych serca

Znaczącą zmianą w epidemiologii wad zastawkowych serca (VHD – *valvular heart disease*) w ciągu ostatnich 50 lat było znaczne zmniejszenie zapadalności na chorobę reumatyczną serca (gorączkę reumatyczną) w krajach rozwiniętych.¹ Jest ona wciąż znaczącym problemem w krajach rozwijających się, w krajach uprzemysłowionych natomiast większość wad zastawkowych serca wynika ze zmian zwyrodnieniowych, które do niedawna uważano za stosunkowo mało znaczący problem w aspekcie zdrowia publicznego.¹⁻³

Dane na temat częstości występowania wad zastawkowych serca w Stanach Zjednoczonych

Mamy zdumiewająco mało wiarygodnych danych na temat epidemiologii wad zastawkowych. Trudności z ich uzyskaniem wynikają m.in. z tego, że dokładna ocena częstości ich występowania i ciężkości wymaga wysokiej jakości obrazowania echokardiograficznego u dużej liczby pacjentów.^{1,3} W przełomowej pracy opublikowanej w 2006 r. Nkomo i wsp. przeanalizowali połączone dane z trzech badań populacyjnych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych oraz oddzielnej, dobrze zdefiniowanej kohorty populacyjnej liczącej 16 500 pacjentów.¹ Główne wyniki tego badania podsumowano na rycinie 1. Dane te pokazują, że wady zastawkowe serca w populacji Stanów Zjednoczonych są chorobą starszego wieku (szczególnie często występują po 75. r.ż.), a większość przypadków stanowią niedomykalność mitralna oraz stenoza aortalna. Wady zastawkowe serca występują z tą samą częstością u obu płci. Stenoza mitralna, bardzo częsta w populacjach o dużym roz-

powszechnieniu gorączki reumatycznej, jest obecnie rzadka.¹⁻³ Należy podkreślić, że w analizie, którą przeprowadzili Nkomo i wsp., uwzględniono jedynie wady zastawkowe o stopniu umiarkowanym lub ciężkim, o czym świadczyły przebudowa jam serca i zmniejszona przeżywalność.

Ekstrapolacja danych w odniesieniu do Wielkiej Brytanii

W badaniu przeprowadzonym przez Nkomo i wsp. stwierdzono, że częstość występowania umiarkowanych lub ciężkich wad zastawkowych w populacji wynosi 8,5% w grupie wiekowej 65-74 lata oraz 13% wśród osób w wieku >75 lat. Nie ma analogicznych danych dla Wielkiej Brytanii, ale ekstrapolacja na podstawie danych uzyskanych w Stanach Zjednoczonych pozwala sądzić, że w Wielkiej Brytanii liczba osób w wieku >65 lat z wadą zastawkową wynosi w przybliżeniu 1 mln.⁴ Należy przy tym zauważyć, że zgodnie z przewidywaniami liczba osób w wieku >75 lat w tym kraju zwiększy się do 2025 r. o mniej więcej 50%, a więc prawdopodobnie zwiększy się liczba chorych z wadami zastawkowymi serca, którzy będą wymagali opieki zdrowotnej (ryc. 2a-c i 3).⁵

Stenoza aortalna Patofizjologia

Stenoza aortalna wynika ze stopniowego zmniejszenia się ruchomości płatków zastawki aortalnej, co prowadzi do ograniczania zakresu ich ruchu w skurczu oraz zmniejszenia pola otwartej zastawki w stosunku do prawidłowej wartości, wynoszącej 3-4 cm². W miarę stopniowego zwężania się ujścia zastawki następuje wzrost ciśnienia

Simon Ray

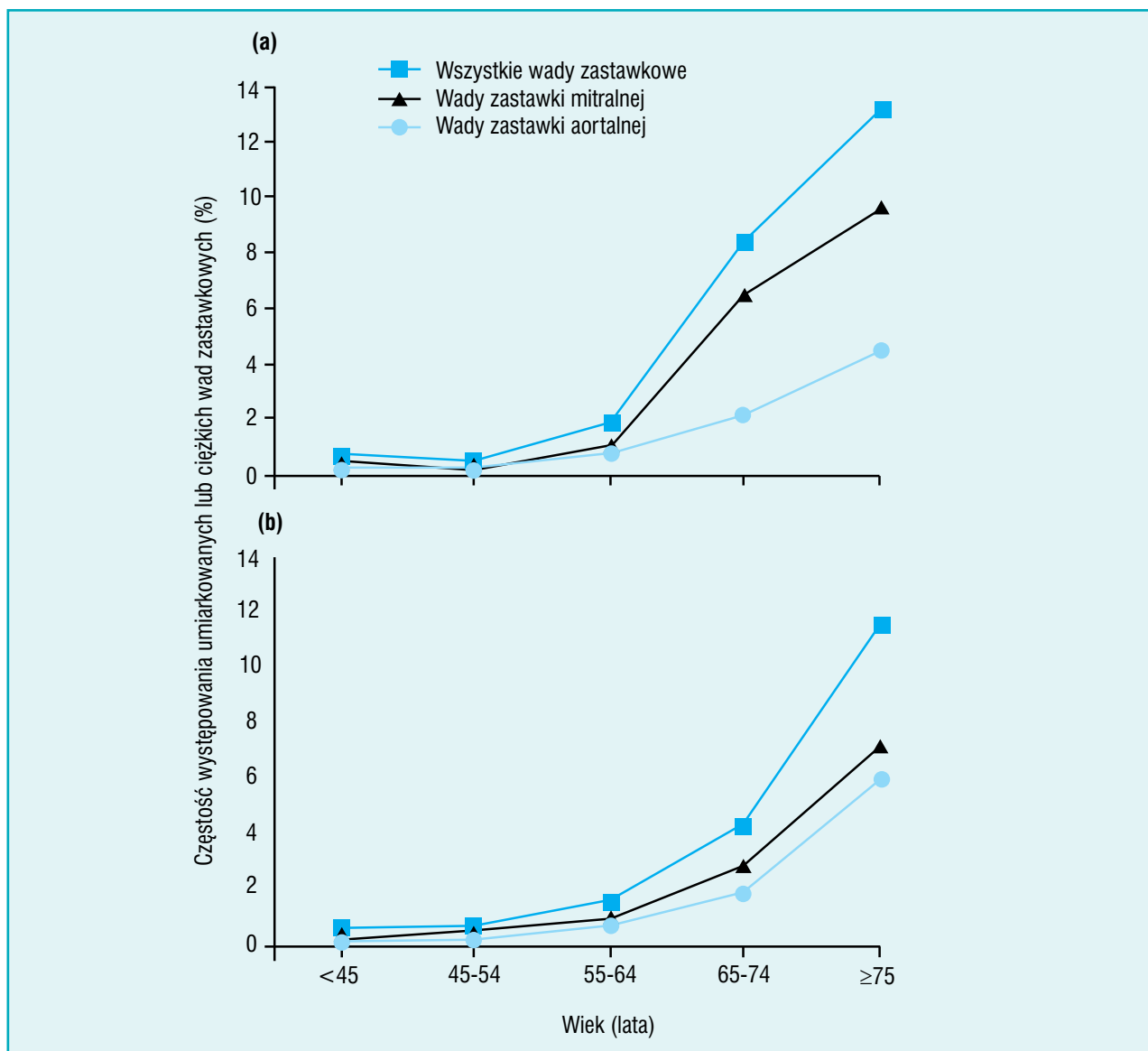
Department of Cardiology, North West Heart Centre, University Hospitals of South Manchester, Manchester, Wielka Brytania

Changing epidemiology and natural history of valvular heart disease

Clinical Medicine 2010;10,2: 168-171

Tłum. dr n. med. Piotr Jędrusik





□ Rycina 1. Zwiększająca się z wiekiem częstość występowania wad zastawkowych serca w: a) trzech badaniach populacyjnych w Stanach Zjednoczonych; b) badaniu dotyczącym populacji okręgu Olmsted w stanie Minnesota. Przedrukowane z czasopisma „Lancet” za zgodą wydawnictwa Elsevier.¹

skurczowego w lewej komorze i pojawia się gradient ciśnienia między komorą a aortą. Komora kompensuje to zwiększeniem grubości ścian i pacjenci mogą nie mieć objawów przez długi czas pomimo znacznego zwężenia ujścia zastawki (do $<1 \text{ cm}^2$). Postępujący przerost prowadzi w końcu do zmniejszenia podatności komory i pojawienia się objawów klinicznych, najczęściej duszności wysiłkowej. U większości pacjentów objawy te występują, zanim dojdzie do zmniejszenia frakcji wyrzutowej, ale u niektórych w momencie rozpoznania stwierdza się już upośledzoną czynność komory i jawną klinicznie niewydolność serca.⁶

Etiologia i progresja wady

Głównymi przyczynami stenozы aortalnej w krajach rozwiniętych są:

- zwapnienia wrodzonej zastawki dwupłatkowej (sporadycznie jednopłatkowej)
- zwapnienia zastawki trójpłatkowej
- gorączka reumatyczna (rzadziej).

Pogrubienie płatków zastawki aortalnej bez jej zwężenia występuje u 25% pacjentów po 65. r.ż. i jest związane z wiekiem, płcią męską, nadciśnieniem tętniczym, paleniem tytoniu, stężeniem cholesterolu LDL oraz cukrzycą.⁷ W ciągu 5 lat u około 9% takich pacjentów dochodzi do progresji i rozwija się stenozа aortalna.⁸ Przewidywanie tempa progresji wady u poszczególnych osób jest trudne, chociaż dane wskazują na większe tempo tych zmian w przypadku zastawki jedno- lub dwupłatkowej.⁹ Jeśli nie brać pod uwagę zastawek zmienionych w przebiegu gorączki reumatycznej, zaledwie nieco ponad połowa wszystkich zwężonych zastawek ma nieprawidłową budowę:

- wśród osób w wieku <50 lat u 2/3 zastawka jest dwupłatkowa, a u 1/3 jednopłatkowa
- wśród osób w wieku 50-70 lat u 2/3 zastawka jest dwupłatkowa, a u 1/3 trójpłatkowa
- wśród osób w wieku >70 lat u 40% pacjentów zastawka jest dwupłatkowa, a u 60% trójpłatkowa.

Pomimo początkowo obiecujących wyników leczenia statynami nie ma przekonujących dowodów, że jakkolwiek terapia zachowawcza spowalnia progresję stenozы aortalnej.¹⁰ Jedynym skutecznym leczeniem ciężkiej stenozы aortalnej jest wymiana zastawki.

Niedomykalność aortalna

Patofizjologia

Niedomykalność aortalna jest spowodowana nieodpowiednią koaptacją płatków zastawki aortalnej w czasie rozkurczu. Wada ta może wynikać z pierwotnej nieprawidłowości zastawki lub też z nieprawidłowości opuszki aorty, która zaburza prawidłowe zamykanie się zastawki. W rezultacie część objętości wyrzutowej lewej komory ($\pm 50\%$ w ciężkiej niedomykalności aortalnej) przepływa w czasie rozkurczu z powrotem przez zastawkę aortalną. To z kolei wywołuje odpowiedź kompensacyjną w postaci rozstrzeni komory i pogrubienia jej ścian, dzięki której możliwe jest utrzymanie wydajnej czynności komory jako pompy. Jeśli niedomykalność postępuje, odpowiedź kompensacyjna staje się w końcu niewystarczająca, co powoduje powiększenie komory i pojawienie się duszności wysiłkowej.

Etiologia i progresja wady

Około 50% pacjentów, u których dokonuje się wymiany zastawki z powodu izolowanej niedomykalności aortalnej, ma wadę samej zastawki, natomiast u pozostałych nieprawidłowość dotyczy opuszki aorty (najczęściej jej przyczyny są nieswoiste).¹¹ Wśród przyczyn zastawkowych zastawka dwupłatkowa odpowiada za blisko 60% przypadków, a infekcyjne zapalenie wsierdzia za 20% przypadków (gorączka reumatyczna jest obecnie przyczyną mniej niż 10% przypadków). Dane dotyczące tego, czy stosowanie leków naczyniorozkurczowych (np. inhibitorów ACE) może spowalniać rozwój niedomykalności aortalnej, są sprzeczne.⁶

Niedomykalność mitralna

Niedomykalność mitralna jest najczęstszą wadą zastawkową.¹ Jej epidemiologia i historia naturalna zależą od etiologii. Niedomykalność mitralną można podzielić na:

- pierwotną – spowodowaną nieprawidłowością samej zastawki
- wtórną – wynikającą z nieprawidłowości lewej komory.

Pierwotna niedomykalność mitralna

Patofizjologia

Pierwotna niedomykalność mitralna wynika z zaburzonej koaptacji płatków zastawki mitralnej w skurczu spowodowanej nieprawidłowością aparatu zastawkowego. Pewna część objętości wyrzutowej lewej komory ($\pm 50\%$ w ciężkiej niedomykalności mitralnej) zostaje wyrzucona z powrotem do lewego przedsionka, który w rezultacie się powiększa. Powiększa się również lewa komora, aby możliwe było

zwiększenie objętości wyrzutowej, i rozwija się stan wyrównanej niedomykalności mitralnej, w którym pacjenci mogą nie mieć objawów przez wiele lat. Ta odpowiedź kompensacyjna staje się jednak w końcu niewystarczająca i u pacjentów pojawia się duszność wysiłkowa lub echokardiograficzne objawy dekomensacji komory. Żadne leczenie zachowawcze nie spowalnia progresji choroby.

Etiologia i progresja

Najczęstszą przyczyną pierwotnej niedomykalności mitralnej w krajach rozwiniętych jest zwyrodnienie zastawki mitralnej (znane również pod innymi nazwami, m.in. wypadanie płatka zastawki mitralnej lub zwyrodnienie śluzakowate zastawki mitralnej – taka mnogość nazw może być myląca). Określenie „zwyrodnienie” obejmuje różne patologie, które prowadzą do różnego stopnia nadmiaru tkanki, pogrubienia lub ścięnięcia płatków, a także wydłużenia lub zerwania strun ścięgniętych. Drugą pod względem częstości występowania przyczyną jest infekcyjne zapalenie wsierdzia. Niedomykalność mitralna o etiologii gorączki reumatycznej jest rzadka w krajach uprzemysłowionych, ale bardzo częsta w krajach rozwijających się.^{2,3} Do innych, rzadszych przyczyn należą wady wrodzone, urazy oraz polekowa niedomykalność mitralna.¹²

Dane na temat częstości występowania pierwotnej niedomykalności mitralnej zależą w dużym stopniu od tego, jaką metodę wykorzystuje się do jej oceny. Definicje w początkowym okresie stosowania echokardiografii były mało precyzyjne, przez co rozpoznawano tę wadę u nawet 30% młodych kobiet. Jeśli stosuje się dokładnie wystandaryzowane kryteria, rzeczywista częstość występowania wynosi około 2%, jest w przybliżeniu taka sama u obu płci i charakteryzuje się stosunkowo równym rozkładem wiekowym.¹³ Przebieg naturalny wady jest jednak bardzo różny. U około połowy osób nie ma wpływu na długość życia, a jej oddziaływanie na stan zdrowia jest minimalne.¹⁴ U około 20% osób rokowanie jest niekorzystne i istnieje duże ryzyko progresji wady do stadium wymagającego operacji lub będącego przyczyną niewydolności serca bądź zgonu. Głównymi czynnikami predykcyjnymi agresywniejszego przebiegu są umiarkowana lub ciężka niedomykalność mitralna w momencie rozpoznania oraz każde zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory.¹⁴ Wada może postępować szczególnie szybko u pacjentów z cepowatym płakiem mitralnym (*flail leaflet*) spowodowanym zerwaniem się struny ścięgniętej.¹⁵ U kobiet choroba przebiega zwykle łagodniej i rzadziej występuje płatek cepowaty lub ciężka niedomykalność mitralna, ale u tych, u których rozwinię się ciężka niedomykalność, rokowanie jest gorsze niż u mężczyzn z podobną wadą, ponadto kobiety rzadziej są poddawane operacji.¹⁶ Udana operacja naprawy zastawki u pacjentów z co najwyżej łagodnymi objawami i prawidłową czynnością lewej komory przywraca prawidłową oczekiwaną długość życia.¹⁷

Wtórna niedomykalność mitralna

Wtórna niedomykalność mitralna wynika z zaburzenia anatomii komory, które zwykle jest następstwem zawału mięśnia sercowego, ale niekiedy również rozstrzeni komory lub kardiomiopatii przerostowej. Patofizjologia zależy od etiologii wady.

□ Rycina 2. a) Szacunkowe obliczenia populacyjne dla Anglii i Walii na lata 2009, 2015 i 2025, ilustrujące przewidywany wzrost liczbeności grup wiekowych 76-80 i 81-85 lat; b) Liczba operacji wymiany zastawki aortalnej wykonywanych rocznie w Wielkiej Brytanii u osób w wieku 65-74 lat oraz >75; c) liczba operacji wymiany zastawki aortalnej rocznie wyrażona jako odsetek szacunkowej populacji osób z umiarkowaną lub ciężką stenozą aortalną. Operacje wykonuje się u mniejszego odsetka osób w wieku >75.

AVR (*aortic valve replacement*) – wymiana zastawki aortalnej, CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe. Przewidywane za zgodą Society for Cardiothoracic Surgery i Dendrite Clinical Systems.⁵

Niedokrwienność niedomykalność mitralna występuje często, ale nierzadko pozostaje niema klinicznie i wykrywa się ją tylko w badaniu echokardiograficznym. Pojawienie się blizny pozawałowej w ścianie lewej komory zaburza jej anatomię i w rezultacie dochodzi do dysfunkcji aparatu mitralnego i upośledzenia koaptacji płatków (choć same płatki pozostają morfologicznie prawidłowe). Obciążenie hemodynamiczne wynikające z niedomykalności mitralnej nakłada się na uszkodzenie komory. Po 30 dniach od zawału mięśnia sercowego niedomykalność mitralna występuje u około 50% pacjentów, przy czym u 12% jest ona umiarkowana lub ciężka.¹⁸ Jest częstsza u kobiet, starszych pacjentów oraz osób z chorobą trójnaczyńową,¹⁹ z jednakową częstością występuje po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem (STEMI) i bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI).²⁰ W czasie 5-letniej obserwacji po zawale mięśnia sercowego umiarkowana lub ciężka niedomykalność mitralna wiązała się ze znacznym ryzykiem niewydolności serca lub zgonu niezależnie od wieku, płci oraz początkowej frakcji wyrzutowej.¹⁸ Paradoksalnie wykonanie dodatkowo operacji naprawy zastawki mitralnej oprócz pomostowania tętnic wieńcowych u pacjentów z niedokrwiennością niedomykalnością mitralną wiąże się z tylko minimalną poprawą w zakresie objawów i przeżywalności w długoterminowej obserwacji,²¹ natomiast właściwe leczenie zachowawcze niewydolności serca może zmniejszyć stopień niedomykalności u niektórych pacjentów.

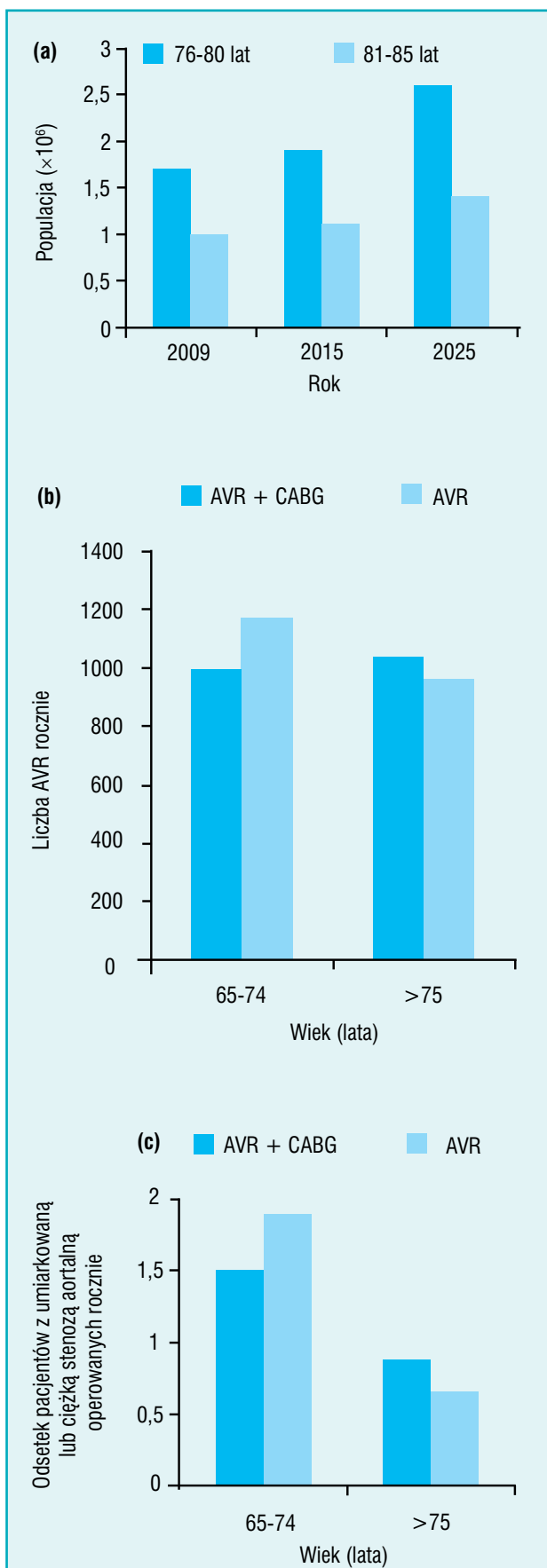
Stenoza mitralna

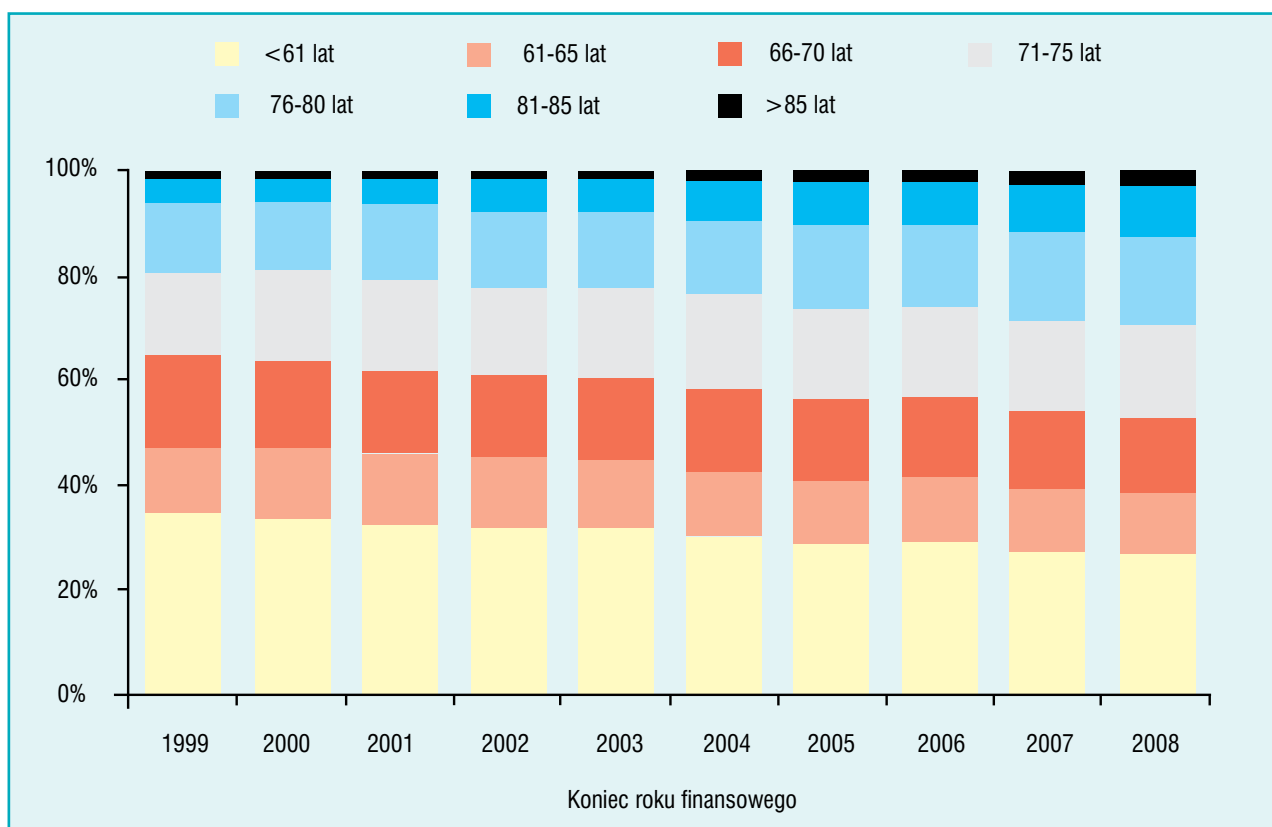
Patofizjologia

Stenoza mitralna jest spowodowana zlaniem się, pogrubieniem i zmniejszeniem ruchomości płatków zastawki mitralnej oraz strun ścięgnistych. Jej główną przyczyną na całym świecie jest gorączka reumatyczna, ale znaczny odsetek przypadków w krajach uprzemysłowionych wynika z wrodzonych nieprawidłowości zastawki. Pole zastawki zmniejsza się z około 4 cm² (wartość prawidłowa) do ≤1 cm², co wywołuje rozkurczowy gradient ciśnienia między lewym przedsionkiem a lewą komorą, wzrost ciśnienia w lewym przedsionku (i w rezultacie jego powiększenie), wtórne nadciśnienie płucne oraz prawokomorową niewydolność serca. Głównym objawem jest duszność wysiłkowa.

Etiologia i progresja

W krajach rozwijających się stenoza mitralna pojawia się na ogół w ciągu kilku lat od przebycia gorączki reumatycznej,² natomiast





Rycina 3. Wiek pacjentów poddawanych operacjom zastawki aortalnej w Wielkiej Brytanii. Izolowane zabiegi na zastawce aortalnej w kategoriach wiekowych (n=31 200). Przedrukowane za zgodą Society for Cardiothoracic Surgery i Dendrite Clinical Systems.⁵

w krajach uprzemysłowionych później. Kiedy już wystąpi, przeciętne tempo zmniejszania się pola ujścia zastawki wynosi około 0,1 cm² rocznie.²²

Wnioski

Gorączka reumatyczna stała się o wiele rzadszą przyczyną przewlekłych wad zastawkowych w krajach uprzemysłowionych, a większość wad zastawek ma obecnie charakter degeneracyjny. Objawowe wady zastawkowe (zwłaszcza wady zastawki aortalnej) są chorobą starszego wieku i w nadchodzących dekadach częstość ich występowania się zwiększy, są dziś więc ważnym problemem zdrowia publicznego.

Adres do korespondencji: Dr S Ray, Department of Cardiology, University Hospitals of South Manchester, Manchester Academic Health Sciences Centre, Manchester M23 9LT, United Kingdom. E-mail: simon.ray@uhsm.nhs.uk

© Copyright 2010 Royal College of Physicians i Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo:

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart disease: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
2. Nkomo VT. Epidemiology and prevention of valvular heart disease and infective endocarditis in Africa. *Heart* 2007;93:1510-9.
3. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med* 2007;357:470-6.
4. www.statistics.gov.uk
5. The Society for Cardiothoracic Surgery in GB and Ireland (SCTS). The sixth national cardiac surgical database report. Henleyon- Thames: Dendrite Clinical Systems, 2009.

Kluczowe zagadnienia

- Choroba reumatyczna serca (gorączka reumatyczna) w krajach uprzemysłowionych jest dziś rzadka, ale wciąż stanowi poważny problem w krajach rozwijających się.
- W krajach rozwiniętych wady zastawkowe serca są chorobą starszego wieku, szczególnie często występują wśród osób po 75. r.ż.
- Stenoza aortalna wynika zwykle z postępującego wapnienia zastawki. Szybciej rozwija się u osób z wrodzoną nieprawidłową budową zastawki (zastawka jedno- lub dwupłatkowa) niż z zastawkami, które są morfologicznie prawidłowe (trój-płatkowe).
- Niedomykalność mitralna jest najczęstszym typem umiarkowanej lub ciężkiej wady zastawkowej serca.
- Niedokrwienność niedomykalności mitralnej występuje powszechnie po zawale mięśnia sercowego, jest często trudna do wykrycia i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem.

6. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease); Society of Cardiovascular Anesthesiologists. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee), developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1-148.

7. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.
8. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1992-8.
9. 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.
10. Rosseb A, Pedersen T, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56.
11. Roberts WC, Ko JM, Moore TR, et al. Causes of pure aortic regurgitation in patients having isolated aortic valve replacement at a single US tertiary hospital (1993 to 2005). *Circulation* 2006;114:422-9.
12. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular disease. *Lancet* 2004;363:1179-83.
13. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1999;341:1-7.
14. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton J 3rd, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002;106:1355-61.
15. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med* 1996;335:1417-23.
16. Avierinos JF, Inamo J, Grigioni F, et al. Sex differences in morphology and outcomes of mitral valve prolapse. *Ann Intern Med* 2008;149:787-95.
17. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;352:875-83.
18. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation* 2005;111:295-301.
19. Pellizon GG, Grines CL, Cox DA, et al. Importance of mitral regurgitation in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complication (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1368-74.
20. Perez de Isla L, Zamorano J, Quezada M, et al. Prognostic significance of functional mitral regurgitation after a first non-STsegment elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006;27:2655-60.
21. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2191-201.
22. Sagie A, Freitas N, Padiol LR, et al. Doppler echocardiographic assessment of long-term prognosis of mitral stenosis in 103 patients: valve area and right heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:472-9.



Komentarz:

lek. Hanna Dziezic, prof. dr hab. med. Piotr Podolec
Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń Krakowskiego Szpitala
Specjalistycznego im. Jana Pawła II

Dotychczas wady zastawkowe były spowodowane w głównej mierze gorączką reumatyczną wywoływaną przez zakażenie paciorkowcami hemolizującymi grupy A. Stosowanie odpowiedniego leczenia przeciwbakteryjnego pozwoliło na wyeliminowanie w dużym stopniu tych drobnoustrojów, a tym samym przyczyniło się do zmniejszenia zachorowalności na reumatyczne zapalenie wsierdzia. Mimo to wady zastawek serca są nadal jednymi z najczęstszych chorób układu krążenia. Trend ten jest szczególnie widoczny w krajach rozwiniętych. W Stanach Zjednoczonych są one przyczyną ponad 25 000 zgonów rocznie.¹ Obecnie główną przyczyną powstawania wad zastawkowych są zmiany degeneracyjne (degeneracyjna stenoza aortalna dotyka ponad 20% populacji osób dorosłych).¹ Zmiany te są pod pewnymi względami podobne do miażdżycy tętnic. Z biegiem czasu prowadzą do włóknienia, pogrubienia oraz wapnienia płatków zastawek, skutkując ich stwardnieniem.^{1,2}

Jest wiele czynników, które mają wpływ na powstawanie choroby degeneracyjnej zastawek serca. Można je podzielić na:³⁻⁶

- genetyczne: hipercholesterolemia rodzinna, postać homozygotyczna

- demograficzne: wiek, płeć męska
- kliniczne: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, nadwaga
- biochemiczne: zwiększone stężenie lipoproteiny A, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, zmniejszone stężenie cholesterolu HDL, zwiększone stężenie wapnia, kreatyniny, białka C-reaktywnego w surowicy.

Częstość występowania zmian degeneracyjnych rośnie wraz z wiekiem, co przy obserwowanej tendencji do starzenia się populacji w krajach rozwiniętych staje się poważnym problemem. Podłożem zmian w obrębie płatków zastawek jest uszkodzenie warstwy śródbłonna. Dochodzi do tego między innymi na skutek nadciśnienia tętniczego i związanego z nim turbulentnego przepływu krwi, działania toksycznych składników dymu tytoniowego, modyfikacji cząsteczek LDL u osób z podwyższonym stężeniem cholesterolu we krwi, wreszcie działania produktów glikacji w cukrzycy. W wyniku przerwania ciągłości śródbłonna dochodzi do depozycji lipidów, lipoprotein oraz białek, powstawania nacieków złożonych z komórek zapalnych (makrofagów, limfocytów T, komórek piankowatych), odkładania wapnia i procesów włóknienia.⁴ Nie bez znaczenia pozostają także nowe czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, do których zaliczane są przede wszystkim zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, fibrynogenu, interleukiny 6, lipoproteiny A, homocysteiny, metaloproteinazy macierzy oraz fosfolipazy A2 związanej z lipoproteinami. Wpływ mogą mieć również grubość kompleksu intima-media oraz zwiększona spoczynkowa częstość akcji serca (>70-80/min).^{3,7-11}

Wszystkie wyżej wymienione czynniki biorą udział w powstawaniu zarówno zmian degeneracyjnych zastawek serca, jak i w rozwoju miażdżycy. Różnica w etiopatogenezie tych dwóch stanów polega na tym, że płatki zastawek zbudowane są w głównej mierze z włókien kolagenowych. Ponadto w ich skład w przeciwieństwie do naczyń tętniczych nie wchodzi komórki mięśni gładkich.

Poszukuje się także innych zjawisk, które mogłyby być przyczyną powstawania zmian degeneracyjnych na zastawkach ser-

ca. Istnieją doniesienia, że istotną rolę odgrywają ekspresje lub mutacje określonych genów. U osób ze stenozą aortalną zauważono częstsze występowanie allelu 4 genu lipoproteiny E, allelu B receptora witaminy D, a także mutacji genu *NOTCH1* związanego z procesami wapnienia.^{12,13} Inne badania z ostatnich lat wykazywały, że procesy degeneracyjne zastawek oraz wapnienie przebiegają w podobny sposób jak podczas formowania się kości.¹⁴⁻¹⁷ Zwraca też uwagę rola procesów zapalnych i związanych z nimi komórek oraz cytokin prozapalnych.¹ Badanie Millera i wsp.¹⁸ z kolei wykazało nasilenie stresu oksydacyjnego (zwiększone stężenie H₂O₂) w miejscach objętych procesem degeneracyjnym na zastawkach serca, jak również zmniejszoną aktywność enzymów antyoksydacyjnych w rejonach wapnienia. Znaczenie ma także to, czy proces degeneracyjny obejmuje zastawkę mitralną, czy aortalną. Nie wykazano na przykład zależności między nośnictwem allelu 4 lipoproteiny E a występowaniem zwapnień na zastawce mitralnej.¹³ Rolę odgrywają również anomalie w budowie zastawek (np. dwupłatkowa zastawka aortalna), a także różnice w pracy, jaką wykonują, oraz w wysokości ciśnień, jakie na nie oddziałują. Płatki zastawki aortalnej są poddawane działaniu wysokiego ciśnienia, natomiast ruch i funkcja płatków zastawki mitralnej zależą nie tylko od ciśnienia pomiędzy lewym przedsionkiem i lewą komorą, ale także od wielkości tych jam serca i wydolności mięśni brodawkowatych oraz strun ścięgniętych.

Podobna etiopatogeneza rozwoju miażdżycy i zmian degeneracyjnych płatków zastawek skłoniła wielu badaczy do poszukiwania farmakologicznych sposobów leczenia wad nabytych serca. Przypuszczano, że statyny hamujące rozwój blaszki miażdżycowej będą w stanie ograniczyć również progresję stenozy aortalnej. Do tej pory żadne z badań nie wykazało takiego ich działania.^{19,20} Niedawno opublikowane badanie ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin) również nie wykazało, by rosuvastatyna w dawce 40 mg/24h hamowała proces narastania zwężenia zastawki aortalnej.²⁰ Badano także wpływ inhibitorów ACE, ale stosowanie tych leków również nie przyczyniło się do ograniczenia zmian degeneracyjnych.^{19,21} Podejrzewa się, że przyczyną takiego stanu jest korzystne działanie farmakoterapii tylko na początku rozwoju wady, a nie w jej zaawansowanym stadium.^{1,22} Zadowalające wyniki przedstawili natomiast Skolnick i wsp. Udowodnili oni, że terapia osteoporozy u 18 pacjentów przyczyniła się do ograniczenia progresji stenozy aortalnej.²³ Doniesienia te wymagają jednak potwierdzenia w badaniach z udziałem większej liczby pacjentów.

W związku z niedostateczną wiedzą na temat farmakologicznego leczenia stenozy aortalnej jedynym sposobem terapii pozostaje leczenie chirurgiczne. Ryzyko powikłań okołoperacyjnych dyskwalifikuje część pacjentów, szczególnie tych starszych, z grupy, w której przeprowadza się procedury kardiologiczne. Alternatywą więc stają się najnowsze metody, jakimi są przeszczepienie lub przezkoniuszkowe zabiegi inwazyjne.^{24,25}

Dokładne poznanie czynników oraz mechanizmów biorących udział w rozwoju i progresji wad zastawkowych serca, w szczególności stenozy aortalnej, może w przyszłości pomóc w określeniu nowych sposobów prewencji oraz odpowiedniego leczenia.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. Piotr Podolec, Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń KSS im. Jana Pawła II w Krakowie, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków

Piśmiennictwo:

1. The pathogenesis and treatment of Valvuloplasty of aortic stenosis: Beyond the SEAS, *Curr Cardiol Rep* 2010;12:125-132.
2. Togashi M, Tamura K, Maruda Y, et al. Comparative study of calcified changes in aortic valvular disease. *J Jpn Med Sch* 2008;75(3):138-145.
3. Podolec P. Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki, Medycyna Praktyczna, Kraków 2007.
4. Rabcsek F, Thubrikar M, Foki A. Cause of degenerative Disease of the Trileaflet aortic valve: review of subject and presentation of a New theory. *Ann Thorac Surg* 2005;73:1346-1354.
5. Weiss R, Ohashi M, Miller J, et al. Calcific aortic valve stenosis in old hypercholesterolemic mice. *Circulation* 2008;114:2065-2069.
6. Chuangsuwanich T, Wannissorn M, Leksrisakul P, et al. Pathology and etiology of 110 consecutively removed aortic valves. *J Med Assoc Thai* 2004;87(8):921-34.
7. Kaden JJ, Vocke DC, Fischer CS, et al. Expression and activity of matrix metalloproteinase-2 in calcific aortic stenosis. *Z Kardiol* 2004;93:124-130.
8. Kajbaf S, Veinot J, Ha A, et al. Comparison of surgically removed Cardiac valves of patients with ESRD with those of the general population. *Am J Kidney Dis* 2005;46:86-93.
9. Giachelli C. Inducers and inhibitor of biomineralization: lessons from pathological calcification. *Orthod Carniofacial Res* 2008;8:229-231.
10. Kizilbash MA, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Relation of heart rate with cardiovascular disease in normal-weight individuals: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Prev Cardiol* 2008;11:141-147.
11. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PH, et al. Novel Measures of Heart Rate Variability Predict Cardiovascular Mortality in Older Adults Independent of Traditional Cardiovascular Risk Factors: The Cardiovascular Health Study (CHS). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008 19(11):1169-74
12. Garg V, Muth AN, Ransom JF. Mutations of NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005;437:270-274.
13. Orłowska-Baranowska E, Stepińska J. Czy stenoza aortalna ma podłoże genetyczne. *Kardiol Pol* 2007;65:1376-80.
14. Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Skowasch D, et al. p21WAF1/CIP1 and 14-3-3 sigma gene expression in degenerated aortic valves: a link between cell cycle checkpoints and calcification. *Amino Acids* 2006; 31: 309-316
15. Rajamannan NM, Subramaniam M, Richard D, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2008;107:2181-2184.
16. Shao J, Cai J, Towler D. Molecular mechanisms of Vascular calcification. Lessons learned from the aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1423-1430.
17. Srivasta S, Harrity P, Maercklein P, et al. Increased cellular expression of matrix proteins that regulate mineralization is associated with calcification of native human and procaine xenograft bioprosthetic heart valves. *J Clin Invest* 1997;99:996-1009.
18. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, et al. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol* 2008 Sep 2;52(10):843-50.
19. Moldovanu CM, Pandeletti GI, Ambăruș V, et al. Treatment with statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors in degenerative aortic stenosis – an up-date. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2009 Oct-Dec;113(4):964-74.
20. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al.; ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010 Jan 19;121(2):306-14. Epub 2010 Jan 4.
21. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004 Sep 7;110(10):1291-5. Epub 2004 Aug 30.
22. Goldstein RE. Bone modifiers and the quest to slow progression of aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2009 Jul 1;104(1):125-7.
23. Skolnick AH, Osranek M, Formica P, et al. Osteoporosis treatment and progression of aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009;104(1):122-4.
24. Layland JJ, Bell B, Mullany D, et al. Percutaneous management of aortic stenosis in high-risk patients. *Med J Aust* 2010;192(9):520-5.
25. Bollati M, Tizzani E, Moretti C, et al. The future of new aortic valve replacement approaches. *Future Cardiol* 2010 May;6(3):351-60.