

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.132.2-007.271-003.84-085.2/3

Андропова О.В.¹, Алексеева Л.А.¹, Минушкина Л.О.²ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
С КАЛЬЦИНИРОВАННЫМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ¹ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, 119146, г. Москва;²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, 121359, г. Москва

♦ Кальцинированный аортальный стеноз (КАС) — одно из самых часто встречающихся сердечно-сосудистых заболеваний с неблагоприятным прогнозом течения. Современные представления о факторах риска развития, патогенезе и течении заболевания, начинающегося с воспаления и эндотелиальной дисфункции и завершающегося костной метаплазией, дают возможность определить перспективные направления лекарственной терапии, способствующей замедлению прогрессирования КАС. В обзоре суммированы основные данные литературы о попытках патогенетически обоснованного медикаментозного воздействия на прогрессирование КАС.

Ключевые слова: кальцинированный аортальный стеноз; медикаментозная терапия; статины; блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Для цитирования: Андропова О.В., Алексеева Л.А., Минушкина Л.О. Возможности медикаментозной терапии у больных с кальцинированным аортальным стенозом. *Российский медицинский журнал*. 2017; 23(1): 40—45.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-1-40-45>

Для корреспонденции: Андропова О.В., канд. мед. наук, врач-кардиолог кардиологического отделения ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, 119146, г. Москва, E-mail: o.andropova@vipmed.ru

Andropova O.V.¹, Alekseeva L.A.¹, Minushkina L.O.²

THE POSSIBILITIES OF MEDICINAL THERAPY IN PATIENTS WITH CALCINED AORTIC STENOSIS

¹The polyclinic №1 of the executive office of the President of the Russian Federation, 119146, Moscow;²The educational research center of the executive office of the President of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation

♦ The calcined aortic stenosis is one of the most frequently occurring cardio-vascular diseases with unfavorable prognosis of treatment. The actual conceptions of risk factors of development, pathogenesis and course of disease starting from inflammation and endothelial dysfunction and completing with bone metaplasia give an opportunity of determining prospective directions of medicinal therapy favoring deceleration of progressing of calcined aortic stenosis. The review summarizes main data of publications concerning attempts of pathogenetically medicinal impact on progressing of calcined aortic stenosis.

Keywords: review; calcined aortic stenosis; medicinal therapy; statins; blockers of renin-angiotensin-aldosterone system.

For citation: Andropova O.V., Alekseeva L.A., Minushkina L.O. The possibilities of medicinal therapy in patients with calcined aortic stenosis. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2017; 23(1): 40—45 (In Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-1-40-45>

For correspondence: Olesya V. Andropova, candidate of medical sciences, cardiologist of cardiology department of polyclinic № 1 of the executive office of the President of the Russian Federation, E-mail: o.andropova@vipmed.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 10.09.16

Accepted 27.09.16

Кальцинированный аортальный стеноз (КАС) — одно из наиболее распространенных заболеваний с неблагоприятным прогнозом течения у пациентов пожилого возраста [1]. КАС в течение длительного времени может оставаться компенсированным пороком без клинических проявлений. Большинство исследователей полагают, что при бессимптомном течении риск внезапной смерти невелик и составляет от 0,4—2 до 3—5% [2, 3]. Однако в исследовании H. Pierri и соавт. показана высокая (32%) летальность больных с КАС без клинических проявлений в течение 72 мес наблюдения [4].

«Золотым стандартом» лечения пороков с клиническими признаками является протезирование аортального клапана (АК), однако каждому третьему пациенту отказывают в оперативном вмешательстве из-за тяжести сопутствующих заболеваний или возраста [5].

Высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с кальцинозом клапанного аппарата сердца, наличие сопутствующих заболеваний, затрудняющих хирургическую коррекцию клапанных нарушений, делают особенно актуальными поиск причин развития и прогрессирования эктопической кальцификации АК, создание стратегии модификации факторов риска и предупреждения прогрессирования ранних клапанных нарушений.

Новые данные о сложных механизмах кальцификации АК позволили увидеть возможные иммуногистохимические параллели между КАС, остеопорозом и артериальной гипертензией (АГ): воспаление, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), интерстициальный фиброз, апоптоз миокардиоцитов, которые приводят к развитию гипертрофии левого желудочка и прогрессированию недостаточности кровообра-

брашения (КАС и АГ), активация RANKL и костное ремоделирование (КАС и остеопороз). Поэтому основные принципы патогенетической медикаментозной терапии КАС могут быть основаны на предупреждении:

- ♦ эндотелиальной дисфункции;
- ♦ активации каскада воспалительных реакций;
- ♦ липидной инфильтрации;
- ♦ развития ангиотензинопосредованных эффектов;
- ♦ прогрессирования эктопической кальцификации и остеопороза [6—11].

Эффективность применения статинов

Учитывая общие клинические и патогенетические факторы риска развития атеросклероза и КАС, известные плеiotропные эффекты статинов в уменьшении воспалительной активности и улучшении функции эндотелия, успешное применение статинов в экспериментальных моделях и нерандомизированных ретроспективных исследованиях, можно предположить, что они благоприятно влияют на течение аортального стеноза [12—18]. Дизайн исследований, посвященных применению статинов у пациентов с КАС, и полученные результаты представлены в таблице.

В экспериментальных моделях развития КАС на фоне гиперхолестеринемии выявлены изменения АК, сходные с начальными атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки. Прием аторвастатина снижал образование остеопонтина и щелочной фосфатазы, замедлял воспаление, кальциевую прогрессию и развитие КАС [19, 20].

Несмотря на выявленную в эпидемиологических исследованиях связь между факторами риска атеросклероза и КАС, внушающие надежду результаты применения статинов в экспериментальных моделях и ретроспективных исследованиях, результаты проспективных исследований SALTIRE (аторвастатин 80 мг/сут), SEAS (симвастатин 40 мг/сут и эзетемб 10 мг/сут), ASTRONOMER (розувастатин 40 мг/сут) оказались неожиданно провальными.

Применение статинов не дало ожидаемого эффекта в отношении замедления кальцификации АК и прогрессирования КАС, влияния на качество жизни и смертность [21—24]. Только в одном открытом проспективном исследовании RAAVE (розувастатин 20 мг/сут) было отмечено замедление прогрессирования аортального стеноза средней степени тяжести при достижении целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [24, 25]. Позднее эти авторы показали возможность замедления прогрессирования диастолической дисфункции у пациентов с аортальным стенозом умеренной степени, принимавших статины [26].

Небольшими были как число пациентов, включенных в исследования SALTIRE и ASTRONOMER, так и средняя продолжительность наблюдения (155 пациентов в течение 25 мес в первом исследовании и 269 пациентов в течение 42 мес во втором). Только в исследовании SEAS были включены 1873 пациента с медианой наблюдения 52,2 мес. Кроме того, следует обратить внимание на включение в исследование ASTRONOMER значительного числа пациентов с двусторчатым АК (72 или 53,7% в группе розувастатина и 61 или 45,2% в группе плацебо), который является дополнительным фактором риска развития и прогрессирования аортального стеноза.

Позже Е. Kuhn и соавт. представили метаанализ четырех исследований, включавших 3091 пациента с вы-

полненным изолированным протезированием АК. У пациентов, принимавших статины до хирургической коррекции порока, реже, но без статистически значимых различий, возникали инсульты (1,8 и 2,6%) и летальные исходы в раннем послеоперационном периоде (3 и 3,5%), чем у пациентов без гиполипидемической терапии. Достоверно реже отмечали развитие почечной недостаточности (7,1 и 9,5%, $p = 0,007$). Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и общая продолжительность госпитализации в исследованиях не отражены [27].

Эксперты кардиологических ассоциаций США и Европы не рекомендуют прием статинов для замедления прогрессирования кальцификации у пациентов с аортальным стенозом (класс III, уровень А — АНА/АСС-2014) [24, 28].

Возможные причины неудовлетворительных результатов ранее проведенных проспективных рандомизированных исследований — включение пациентов с выраженной кальцификацией, чрезмерной для реализации эффектов статинов (КАС умеренной и тяжелой степени), и непродолжительный период наблюдения. По образному выражению R. Wopow, статины провалились, потому что поздно запереть двери конюшни, когда лошадь украла. Поэтому так важен тщательный клинический мониторинг (оценка шумов и динамика АК) для более раннего применения статинов (до появления или при первом упоминании систолического шума в проекции АК), т. е. на стадии склерозирования АК или формирования аортального стеноза [29, 30].

Применение блокаторов РААС

Одним из направлений медикаментозной терапии является замедление активации РААС для предупреждения прогрессирования кальцификации АК и формирования КАС, а также ограничение интерстициального фиброза, апоптоза миокардиоцитов и гипертрофии миокарда левого желудочка.

Установлено, что прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и сартанов способствует снижению экспрессии коллагена, уменьшению воспалительной инфильтрации и замедлению накопления ЛПНП в АК, уменьшению массы миокарда и улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка. Уменьшение гипертрофии кардиомиоцитов, интерстициального фиброза, улучшение процессов реполяризации желудочков способствует электрической стабильности миокарда и снижает риск развития аритмий по типу re-entry [31—33].

По данным М. Caulfield и соавт., прием иАПФ замедлял кальцификацию АК. Даже при отсутствии влияния ингибиторов иАПФ на скорость стенозирования аортального отверстия их применение не ухудшало течение заболевания [34, 35]. В других исследованиях влияние иАПФ на течение КАС установить не удалось [16].

В экспериментальной модели показано, что прием иАПФ уменьшает кальцификацию и макрофагальную инфильтрацию, улучшает функцию эндотелия и замедляет формирование аортального стеноза [36]. Похожие результаты были получены в ретроспективном клиническом исследовании, включавшем 194 пациентов с аортальным стенозом легкой степени ($V_{\max} = 2,36 \pm 0,79$ м/с). В группе пациентов, принимавших иАПФ, отмечен более медленный темп прогрессирования аортального стеноза по сравнению с пациентами, не прини-

мавшими препараты (увеличение $V_{\max} = 0,04 \pm 0,22$ м/с в год и $V_{\max} = 0,2 \pm 0,32$ м/с в год, $p < 0,05$) [37].

Еще одним свидетельством влияния блокаторов РААС на состояние миокарда было применение кандесартана в дозе 32 мг/сут. Группы пациентов после протезирования АК, включенных в исследование, имели сопоставимые значения систолического, диастолического и пульсового давления, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), равный 134 ± 41 г/м². Через 12 мес наблюдения в группе кандесартана ИММЛЖ был ниже — 103 ± 29 г/м², чем в группе контроля — 119 ± 31 г/м² ($p = 0,01$), различия в снижении ИММЛЖ в группе кандесартана 30 ± 40 и 12 ± 28 г/м² в группе контроля также были достоверны ($p = 0,015$). Кроме этого, отмечено улучшение систолической функции левого желудочка (продольная систолическая деформация в группе кандесартана $1,4 \pm 0,1$ и $0,6 \pm 0,1$ см/с в контрольной, $p = 0,01$) и уменьшение объема левого предсердия ($p = 0,01$) [38].

Представляет интерес проспективное плацебо-контролируемое исследование (Acute Haemodynamic Effects of Treatment With Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Inhibitors in Patients With Symptomatic Aortic Stenosis — регистр ISRCTN24616095) иАПФ у пациентов с аортальным стенозом умеренной и тяжелой степени с клиническими проявлениями. В соответствии с дизайном исследования в течение 52 нед наблюдали 2 равные группы пациентов, принимавших рамирил 10 мг/сут или плацебо. Первичной конечной точкой выбрано изменение массы миокарда левого желудочка (определена у 78 пациентов). Дизайн исследования предусматривал проведение стандартной эхокардиографии и двухмерного стрейна, магнитно-резонансного T1-картирования для оценки фиброза миокарда и введение гадолиния для уточнения перфузии миокарда, выполнение пробы с физической нагрузкой.

У пациентов, принимавших рамирил, через 6 и 12 мес отмечено статистически значимое ($p = 0,006$) уменьшение массы миокарда левого желудочка ($-2 \pm 1,7$ и $-3,9 \pm 2,1$ г), в то время как у пациентов в группе плацебо происходило увеличение массы миокарда ($2 \pm 1,5$ и $4,5 \pm 2$ г) [39].

В другом проспективном плацебо-контролируемом исследовании (Acute Haemodynamic Effects of Treatment With Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Inhibitors in Patients With Symptomatic Aortic Stenosis — NCT00252317) 44 пациента (32 пациента с симптомами КАС и 12 — без них), из которых 19 через 8 нед планировали протезирование АК, были рандомизированы в группы приема трандолаприла (титрование дозы от 0,5 до 2 мг/сут) и плацебо. Первичные конечные точки включали инвазивную (ударный объем, сердечный выброс и давление заклинивания в легочных капиллярах) и неинвазивную оценку гемодинамики (фракция изгнания левого желудочка, конечно-систолический объем левого желудочка, показатель диастолической функции левого желудочка E/e') в покое и при нагрузке, симптоматическую гипотензию и синкоп. Дополнительно определяли уровень мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP. Исследование проводили до приема полной дозы препарата и в конце периода наблюдения. Среднее время наблюдения составило 40 ± 17 дней в группе трандолаприла и 47 ± 10 дней в группе плацебо.

По данным исследования, у пациентов, принимавших ингибитор АПФ, отмечено снижение АД к 3-му

дню наблюдения (-14 ± 11 и -5 ± 13 мм рт. ст., $p = 0,02$), конечно-систолического объема левого желудочка ($-7,8 \pm 2,6$ и $-0,5 \pm 2,5$ мл, $p = 0,04$) и уровня мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP (-19 ± 7 и $0,8 \pm 6$ пмоль/л, $p = 0,04$) в конце периода наблюдения по сравнению с группой плацебо [40].

В ретроспективном исследовании, включавшем 2117 пациентов с аортальным стенозом (возраст 73 ± 12 лет, средняя длительность наблюдения 4,2 года), убедительно показан эффект блокаторов РААС в увеличении продолжительности жизни и снижении риска развития сердечно-сосудистых событий (госпитализация или летальный исход вследствие сердечно-сосудистого заболевания) и общей смертности. Для сердечно-сосудистых событий относительный риск составил 0,64 (0,56—0,74) с $p < 0,0001$, для общей смертности — 0,58 (0,5—0,66) с $p < 0,0001$ [41].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о потенциальных возможностях применения ингибиторов АПФ даже у самых тяжелых пациентов — улучшение гемодинамических показателей без развития АГ и синкоп.

Новые подходы к медикаментозной терапии КАС

Публикации о результатах применения других классов лекарственных препаратов для замедления кальцификации АК и прогрессирования гипертрофии левого желудочка и гемодинамических нарушений были немногочисленны и противоречивы. Большая часть этих исследований ретроспективно оценивает влияние на кальцификацию клапанов препаратов для лечения остеопороза — препаратов, блокирующих активацию RANKL и костное ремоделирование.

Результаты показывают, что применение бисфосфонатов у пациентов с аортальным стенозом замедляет прогрессирование заболевания, снижает риск клапанной и сосудистой кальцификации. Следовательно, препараты для лечения остеопороза могут быть третьим компонентом терапии для улучшения прогноза пациентов с КАС [42—45].

В настоящий момент известно о нескольких проводимых рандомизированных проспективных плацебо-контролируемых исследованиях, результаты которых позволят уточнить место ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II, бета-блокаторов, а также препаратов для лечения остеопороза в терапии пациентов с аортальным стенозом:

- Clinical Trials NCT00699452 (The Potential of Candesartan to Retard the Progression of Aortic Stenosis (ROCK-AS)). Дата завершения исследования по протоколу — декабрь 2014 г. [46].
- Clinical Trials NCT01589380 (A Randomized Trial of Angiotensin Receptor Blocker, Fimasartan, in Aortic Stenosis (ALFA Trial)). Дата завершения исследования по протоколу — декабрь 2014 г. [47].
- Clinical Trials NCT01579058 (Effect of Bisoprolol on Progression of Aortic Stenosis (BLAST)). Дата начала исследования по протоколу — июль 2012 г., завершения — июль 2018 г., длительность наблюдения 4 года [48].
- Clinical Trials NCT02076711 (Myocardial Efficiency of the Left Ventricle in Asymptomatic Patients With Aortic Valve Stenosis — a Prognostic Marker and a Target for Intervention? (MELVAS)). Препарат — метопролол.

Применение статинов для замедления прогрессирования КАС

Исследование (год, дизайн, метод)	Средняя длительность наблюдения, мес*	Терапия	Число пациентов	Средний возраст, годы*	ХС-ЛПНП, мг/дл	V _{max} , м/с	PG _{mean} мм рт. ст	AVA, см ²	p	Примечание (эффект статинов)
G. Novaro (2001, ретроспективное, эхоКГ) [13]	21	Статины Нет	57 117	71 67	131 128	Н.д. Н.д.	18** 21**	1,0** 1,1**	< 0,05	Замедление прогрессирования КАС
D. Shavelle (2002, ретроспективное, ЭЛТ) [14]	30	Статины Нет	28 37	67 67	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.	0,006	Замедление кальцификации АК на 62—63%
M. Bellamy (2002, ретроспективное, эхоКГ) [15]	44	Статины Нет	38 118	73 78	128 125	3,4** 3,9**	27** 39**	1,13** 0,92**	0,04; < 0,01	Замедление прогрессирования КАС
R. Rosenhek (2004, ретроспективное, эхоКГ) [16]	24	Статины Нет	50 161	72 69	145 141	4,08 3,92	41 42	0,82 0,84	0,001	Замедление прогрессирования КАС (статины: увеличение скорости 0,1 м/с в год; без терапии: 0,39 м/с в год)
S. Cowell (SALTIRE) (2005, РКИ, эхоКГ, ЭЛТ) [22]	25	Статины (аторвастатин 80 мг/сут) Нет	77 78	68 68	63** 130**	3,39 3,45	47,8 (peak) 49,5 (peak)	1,03 1,02	0,95; 0,85; 0,68	Снижение уровня ХС-ЛПНП на 53%, замедления КАС нет
M. Kuwabara (2006, ретроспективное, эхоКГ) [17]	31	Статины Нет	13 20	74 75	Н.д. Н.д.	3,1 3,1	40 (peak) 45 (peak)	Н.д. Н.д.	< 0,05	Замедление прогрессирования КАС (статины: увеличение PG _{peak} 1,25 мм рт. ст. в год; без терапии: 6,04 мм рт. ст. в год)
E. Mohler III (2007, проспективное, наблюдательное, эхоКГ, ЭЛТ) [12]	12	Статины Нет	39 22	69,5 63,9	91** 107**	Н.д. Н.д.	Н.д. Н.д.	1,13 1,22	0,1; 0,42	Замедления КАС и кальцификации АК нет
L. Moura (RAAVE) (2007, проспективное, открытое, эхоКГ) [25]	18	Статин (розувастатин 20 мг/сут) Нет	61 60	74 73	158,2 116,5	3,65 3,62	34,9 34,7	1,22 1,24	0,007; 0,041	Замедление прогрессирования КАС (статины: увеличение скорости 0,04 м/с в год, PG _{mean} 2,08 мм рт. ст. в год; без терапии: 0,24 м/с и 5,06 мм рт. ст. в год)
F. Antonini-Canterin (2008, ретроспективное, эхоКГ) [18]	67	АС 0 степени + статин АС 0 степени АС I степени + статин АС I степени АС II степени + статин АС II степени	106 163 141 360 62 214	67 69 71 71 70 72	Н.д. Н.д. Н.д. Н.д. Н.д. Н.д.	1,6 1,6 2,3 2,3 3,3 3,3	- - 12,7 13,1 26,0 26,1	Н.д. Н.д. Н.д. Н.д. Н.д. Н.д.	0,01 0,001 0,7	Замедление прогрессирования КАС у пациентов со склерозом АК и КАС легкой степени (статины: увеличение V _{max} 0,04 м/с в год и 0,09 м/с в год и без статинов: 0,07 и 0,15 м/с в год)
A. Rossebø (SEAS) (2008, РКИ, эхоКГ) [21]	52	Статин (симва-статин 40 мг/сут + эзетимиб) Нет (плацебо)	944 929	67,7 67,4	140 139	3,09 3,10	22,7 23,0	1,29 1,27	0,83	Замедления прогрессирования КАС нет

Окончание таблицы.

Исследование (год, дизайн, метод)	Средняя длительность наблюдения, мес*	Терапия	Число пациентов	Средний возраст, годы*	ХС-ЛПНП, мг/дл	V _{max} , м/с	PG _{mean} мм рт. ст.	AVA, см ²	p	Примечание (эффект статинов)
K. Chan (ASTRONOMER) (2010, РКИ, эхоКГ) [23]	42	Статин (розувастатин 40 мг/сут)	134	58	124	3,16	22,5	0,07**	0,32; 0,49; 0,79	То же
		Нет (плацебо)	135	58	122	3,19	23,1	0,08**		

Примечание. * — приведены только средние значения представленных данных; ** — представлены данные к моменту завершения исследования. АС — аортальный стеноз; Н.д. — нет данных; AVA — площадь аортального отверстия; V_{max} — максимальная скорость кровотока через аортальный клапан; PG_{mean} — средний систолический градиент давления между левым желудочком и аортой; PG_{peak} — максимальный систолический градиент давления между левым желудочком и аортой; эхоКГ — эхокардиографическое исследование; ЭЛТ — электронно-лучевая томография; РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

Дата начала исследования по протоколу — июнь 2013 г., завершения — декабрь 2015 г. [49].

- ♦ Clinical Trials NCT02132026 (Study Investigating the Effect of Drugs Used to Treat Osteoporosis on the Progression of Calcific Aortic Stenosis (SALTIRE II and RANKL Inhibition in Aortic Stenosis)). Препараты, используемые в исследовании, — деносумаб и алендроновая кислота. Дата начала исследования по протоколу — август 2014 г., завершения — август 2017 г. [50].
- ♦ Clinical Trials NCT02049203 (Safety of Ataciguat in Patients With Moderate Calcific Aortic Valve Stenosis). Дата начала исследования по протоколу — январь 2014 г., завершения — январь 2015 г. [51].
- ♦ Clinical Trials NCT02109614 (Early Aortic Valve Lipoprotein(a) Lowering Trial (EAVaLL)). Препарат — ниацин. Дата начала исследования по протоколу — апрель 2014 г., завершения — сентябрь 2017 г. [52].

Таким образом, в ближайшие годы будут получены дополнительные данные об эффективности влияния блокаторов РААС, препаратов для лечения остеопороза на различные звенья патогенеза КАС, что позволит определить тактику наблюдения пациентов на начальном этапе формирования КАС.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Eveborn G.W., Schirmer H., Heggelund G., Lunde P., Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart*. 2013; 99(6): 396—400.
- Carabello B.A. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2002; 105(15): 1746—50.
- Braunwald E. *Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine: 9-th ed.* Philadelphia; 2012.
- Pierri H., Nussbacher A., Décourt L.V., Medeiros C., Cattani A., Serro-Azul J.B. et al. Clinical predictors of prognosis in severe aortic stenosis in unoperated patients > or = 75 years of age. *Am. J. Cardiol*. 2000; 86(7): 801—4, A10.
- PARTNER Investigators Announce Dramatic Trial Results for the Treatment of Aortic Stenosis. Available at: <http://www.mayoclinic.org/documents/mc2024-0111-pdf/doc-20078912>
- Otto C.M., Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis — From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 744—56.
- Dweck M.R., Boon N.A., David E. Newby D.E. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60(19): 1854—63.
- Rajamannan N.M., Evans F.J., Aikawa E., Grande-Allen K.J., Demer L.L., Heistad D.D. et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*. 2011; 124(16): 1783—91.
- Hutcheson J.D., Aikawa E., Merryman D. Potential drug targets for calcific aortic valve disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014; 11(4): 218—31.
- Salas M.J., Santana O., Escobar E., Lamas G.A. Medical Therapy for Calcific Aortic Stenosis. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2012; 17(2): 133—8.
- Otto C.M., Gaasch W.H., Yeon S.B. Medical management of asymptomatic aortic stenosis in adults. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-asymptomatic-aortic-stenosis-in-adults>.
- Mohler E.R. 3rd, Wang H., Medenilla E., Scott C. Effect of Statin Treatment on Aortic Valve and Coronary Artery Calcification. *J. Heart Valve Dis.* 2007; 16(4): 378—86.
- Novaro G.M., Tiong I.Y., Pearce G.L., Lauer M.S., Sprecher D.L., Griffin B.P. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2001; 104(18): 2205—9.
- Shaville DM., Takasu J., Budoff M.J. Mao S., Zhao X.Q., O'Brien K.D. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet*. 2002; 359(9312): 1125—6.
- Bellamy M.F., Pellikka P.A., Klarich K.W., Tajik A.J., Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment and progression of aortic stenosis in the community. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40(10): 1723—30.
- Rosenhek R., Rader F., Loho N., Gabriel H., Heger M., Klaar U. et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004; 110(10): 1291—5.
- Kuwabara M., Kitaoka H., Okawa M., Furuno T., Nishinaga M., Doi Y. Treatment with HMG-CoA reductase inhibitors (statins) attenuates the progression of aortic valve stenosis in the elderly. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2006; 6: 124—8.
- Antonini-Canterin F., Hirşu M., Popescu B.A., Leballi E., Piazza R., Pavan D. et al. Stage-related effect of statin treatment on the progression of aortic valve sclerosis and stenosis. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102(6): 738—42.
- Drolet M.C., Arsenaault M., Couet J. Experimental aortic valve stenosis in rabbits. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41(7): 1211—7.
- Rajamannan N.M., Subramaniam M., Springett M., Sebo T.C., Niekrasz M., McConnell J.P. et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation*. 2002; 105: 2660—5.
- Rossebø A.B., Pedersen T.R., Boman K., Brudi P., Chambers J.B., Egstrup K. et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (13): 1343—56.
- Cowell S.J., Newby D.E., Prescott R.J., Bloomfield P., Reid J., Northridge D.B. et al. Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(23): 2389—97.

23. Chan K.L., Teo K., Dumesnil J.G., Ni A., Tam J., 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; 121(2): 306—14.
24. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Guyton R.A. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 63(22): 2438—88.
25. Moura L.M., Ramos S.F., Zamorano J.L., Barros I.M., Azevedo L.F., Rocha-Gonçalves F. et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 49(5): 554—61.
26. Moura L.M., Ramos S.F., Kristensen S.D., Pinto F.J., Barros I.M., Rocha-Gonçalves F. Rosuvastatin slows the development of diastolic dysfunction in calcific aortic stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2012; 21(4): 463—72.
27. Kuhn E.W., Liakopoulos O.J., Stange S., Deppe A.C., Slottosch I., Scherner M. et al. Meta-analysis of patients taking statins before revascularization and aortic valve surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 96(4): 1508—16.
28. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M.J., Barón-Esquivias G., Baumgartner H. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 42(4): S1—44.
29. Otto C.M. Aortic stenosis — listen to the patient, look at the valve. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343(9): 652—4.
30. Otto C.M. Calcific aortic stenosis — time look more closely at the valve. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(13): 1395—8.
31. O'Brien K.D., Probstfield J.L., Caulfield M.T., Nasir K., Takasu J., Shavelle D.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165(8): 858—62.
32. Katsi V., Marketou M., Kallistratos M.S., Makris T., Manolis A.J., Tousoulis D. et al. Aortic Valve Stenosis and Arterial Hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013; 15(4): 298—303.
33. Ferrari G., Sainger R., Beckmann E., Keller G., Yu P.J., Monti M.C. et al. Validation of plasma biomarkers in degenerative calcific aortic stenosis. *J. Surg. Res.* 2010; 163(1): 12—7.
34. O'Brien K.D., Zhao X.Q., Shavelle D.M., Caulfield M.T., Letterer R.A., Kapadia S.R. et al. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function. *J. Investig. Med.* 2004; 52(3): 185—91.
35. Caulfield M.T., Budoff M.J., Takasu J. Angiotensin converting enzyme inhibitor is associated with a decreased rate of aortic valve calcium accumulation. *Circulation*. 2002; 106(Suppl.2): 640.
36. Ngo D.T., Stafford I., Sverdlow A.L., Qi W., Wuttke R.D., Zhang Y. et al. Ramipril retards development of aortic valve stenosis in a rabbit model: mechanistic considerations. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 162(3): 722—32.
37. Wakabayashi K., Tsujino T., Naito Y., Ezumi A., Lee-Kawabata M., Nakao S. et al. Administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors is associated with slow progression of mild aortic stenosis in Japanese patients. *Heart Vessels*. 2011; 26(3):252—7.
38. Dahl J.S., Videbaek L., Poulsen M.K., Pellikka P.A., Veien K., Andersen L.I. et al. Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am. J. Cardiol*. 2010; 106(5): 713—9.
39. Bull S., Loudon M., Francis J.M., Joseph J., Gerry S., Karamitsos T.D. et al. A prospective, double-blind, randomised controlled trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor Ramipril in Asymptomatic Aortic Stenosis (RIAS trial): trial protocol. *J. Clin. Trials*. 2014; 4: 151.
40. Dalsgaard M., Iversen K., Kjaergaard J., Grande P., Goetze J.P., Clemmensen P. et al. Short-term hemodynamic effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with severe aortic stenosis: a placebo-controlled, randomized study. *Am. Heart J.* 2014; 167(2): 226—34.
41. Nadir M.A., Wei L., Elder D.H., Libianto R., Lim T.K., Pauriah M. et al. Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011; 58(6): 57—6.
42. Skolnick A.H., Martin Osranek M., Formica Ph., Kronzon I. Osteoporosis treatment and progression of aortic stenosis. *Am. J. Cardiol*. 2009; 104(1): 122—4.
43. Sterbakova G., Vaclav Vyskocil V., Linhartova K. Bisphosphonates in calcific aortic stenosis: association with slower progression in mild disease — a pilot retrospective study. *Cardiology*. 2010; 117(3): 184—9.
44. Elmariah S., Delaney J.A.C., O'Brien K.D., Budoff M.J., Vogel-Claussen J., Fuster V. et al. Bisphosphonate Use and prevalence of Valvular and Vascular Calcification in Women. MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 56(21): 1752—9.
45. Innasimuthu A.L., Katz W.E. Effect of bisphosphonates on the progression of degenerative aortic stenosis. *Echocardiography*. 2011; 28(1): 1—7.
46. The Potential of Candesartan to Retard the Progression of Aortic Stenosis (ROCK-AS). Available at: <http://clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00699452>.
47. A Randomized Trial of Angiotensin Receptor Blocker, Fimasartan, in Aortic Stenosis (ALFA Trial). Available at: <http://clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01589380>.
48. Effect of Bisoprolol on Progression of Aortic Stenosis (BLAST). Available at: <http://clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01579058>.
49. Myocardial Efficiency of the Left Ventricle in Asymptomatic Patients With Aortic Valve Stenosis — a Prognostic Marker and a Target for Intervention? (MELVAS). Available at: <http://clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT02076711>.
50. Study Investigating the Effect of Drugs Used to Treat Osteoporosis on the Progression of Calcific Aortic Stenosis (SALTIRE II and RANKL Inhibition in Aortic Stenosis). Available at: <http://clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT02132026>.
51. Safety of Ataciguat in Patients With Moderate Calcific Aortic Valve Stenosis. Available at: <http://clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT02049203>.
52. Early Aortic Valve Lipoprotein(a) Lowering Trial (EAVaLL). Available at: <http://clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT02109614>.