



lek.
Lukasz Kottowski
I Katedra i Klinika
Kardiologii
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego

Czy możliwa jest skuteczna farmakoterapia tętniaków aorty brzusznej?

Lukasz Kottowski

I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji:
I Katedra i Klinika Kardiologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (1): ????????

Wprowadzenie

Tętniak aorty brzusznej (abdominal aortic aneurysm, AAA) jest częstym schorzeniem dotykającym głównie osoby w podeszłym wieku (5% powyżej 60 roku życia), który nieleczone może prowadzić do stanu bezpośredniego zagrożenia życia. Do czynników ryzyka rozwoju tętniaka aorty zalicza się: płeć męską, palenie tytoniu, zaburzenia gospodarki lipidowej, rozpoznaną chorobę naczyń obwodowych oraz obciążający wywiad rodzinny.

Diagnostyka oparta jest na ultrasonograficznej ocenie szerokości aorty. Rozpoznanie stawiane jest, gdy maksymalna średnica aorty przekroczy 3 cm. Wyznaczono granicę 5,5 cm, powyżej której pacjenci kwalifikowani są do zabiegu operacyjnego. Dość wolne tempo wzrostu tętniaka, określone w populacji na 2,5-4 mm na rok, sprawia, że istnieje duża grupa chorych, u których już postawiono rozpoznanie (średnica >3 cm), ale rozmiar tętniaka nie osiągnął jeszcze rozmiaru kwalifikującego do operacji (>5,5 cm). Aktualnie jedynym rozwiązaniem jest dla nich regularna kontrola progresji zmiany i odpowiednio wczesne skierowanie na zabieg. Z myślą o tej grupie pacjentów poszukiwane są terapie farmakologiczne mogące spowolnić progresję tętniaka, a tym samym odsunąć w czasie konieczność operacji. Niniejsze opracowanie jest próbą usystematyzowania aktualnego stanu wiedzy w zakresie możliwości farmakoterapii tętniaków aorty brzusznej.

Badania z zakresu nauk podstawowych pomogły określić molekularne podstawy etiopatogenezy powstawania tętniaków aorty brzusznej. Do czynników uszkodzających ścianę aorty należą angiotensyna II, czynnik martwicy nowotworu (tumour necrosis factor, TNF), aktywator tkankowego plazminogenu, N-końcowa kinaza c-Jun, leukotrien 4 (LT-4), prostaglandyna 2 (PGE2), interleukiny, NF-κB, kinaza Rho, osteoprotegeryna (OPG) oraz chymazy. Ich wspólne działanie ukierunkowane jest na uczynnianie metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (matrix metalloproteinases, MMP), proteinazy serynowej oraz proteinazy cysteinowej. W rezultacie dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy syntezą a degradacją macierzy zewnątrzkomórkowej, uszkodzenia białek budujących ścianę aorty oraz apoptozy komórek mięśni gładkich naczyń (vascular smooth muscle cells, VSMC). Poszukiwania terapii farmakologicznych wycelowanych w te procesy stanowi nadzieję na skuteczne wydłużenie przeżycia oraz czasu do operacji chorych z tętniakiem aorty brzusznej ≤5,5 cm.

Cele terapeutyczne

Dla zachowania przejrzystości w dokonanym przeglądzie pogrupowano terapie ze względu na dostępną siłę dowodów oraz cele terapeutyczne.

Postępowanie o jednoznacznych dowodach sugerujących, że korzyść z leczenia przeważa potencjalne ryzyko

Regularna kontrola ultrasonograficzna chorych zagrożonych rozwojem tętniaka lub z rozpoznaniem tętniakiem aorty brzusznej, w celu odpowiednio wczesnej kwalifikacji do zabiegu operacyjnego, została uznana za metodę ratującą życie i istotnie zmniejszającą liczbę epizodów pęknięcia tętniaka [1]. U chorych z tętniakiem o średnicy $\leq 4,0$ cm kontrolę powinno wykonywać się co 2-3 lata, a gdy wymiar ten przekroczy 4,0 cm co 2-3 miesiące. Mimo że nie jest to interwencja farmakologiczna, została ona przedstawiona w tym zestawieniu, ponieważ jako jedyna poparta jest dowodami o wysokim stopniu wiarygodności (poziom dowodów A). Warto podkreślić, że nie ma jednoznacznych dowodów na korzyść żadnej z metod farmakologicznych.

Terapie o dostatecznych dowodach sugerujących, że korzyść z leczenia przeważa potencjalne ryzyko

STATYNY

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (statyny) są powszechnie stosowanymi lekami poprawiającymi profil lipidowy, hamującymi progresję zmian miażdżycowych i wpływającymi korzystnie na wyniki leczenia chorób sercowo-naczyniowych. Udowodniono, że statyny poza swoim podstawowym działaniem na lipidy posiadają dodatkowe działania: przeciwzapalne, antyoksydacyjne oraz hamujące wydzielanie enzymów proteolitycznych, biorących udział w degradacji elementów macierzy zewnątrzkomórkowej. Właśnie tym właściwościom, określanym mianem działania pleiotropowego, przypisuje się korzystny wpływ w leczeniu chorych z tętniakiem aorty brzusznej.

Z uwagi na dość liczne badania oceniające skuteczność statyn warto rozważyć ich ewentualne stosowanie w kontekście punktów końcowych, takich jak: redukcja śmiertelności, liczba hospitalizacji, częstość pęknięć oraz progresja średnicy tętniaka (tzw. twarde punkty końcowe), a także punktów pośrednich, tj. aktywności enzymatycznej, hamowania komórek układu odpornościowego oraz ekspresji genów czynników prozapalnych.

Twarde punkty końcowe

Istnieje korelacja pomiędzy rozmiarem tętniaka aorty brzusznej a ryzykiem zgonu na skutek samoistnego pęknięcia. Prewencyjnie dąży się do maksymalnego zahamo-

wania tempa wzrostu tętniaka, licząc na zmniejszenie śmiertelności. Istnieją przesłanki, że statyny posiadają właśnie takie właściwości. Wyniki badań obserwacyjnych pokazują, że u pacjentów przyjmujących statyny dochodzi do zahamowania progresji rozmiaru tętniaka. Ponadto w obserwacji odległej w tym badaniu (45 miesięcy) uzyskano istotne zmniejszenie względnego ryzyka śmiertelności (relative risk reduction, RRR: 0,31, $p < 0,05$) [2].

Wiadomo również, że spowolnienie tempa przyrostu średnicy tętniaka u leczonych statynami jest niezależne od innych czynników ryzyka, takich jak płeć, wyjściowa średnica poszerzenia, przyjmowane leki oraz wiek chorego [3].

Przyjmowanie statyn wydaje się również działać prewencyjnie u chorych z najwyższej grupy ryzyka, u których najczęściej dochodzi do pęknięcia tętniaka aorty brzusznej. Wykazano, że pacjenci, u których doszło do pęknięcia tętniaka, a którzy przed hospitalizacją byli leczeni statynami, mają istotnie większą szansę przeżycia. W grupie tej śmiertelność wyniosła 34,8% w porównaniu z 63,8% w grupie pacjentów nieleczonych statynami [4]. Na podstawie tej obserwacji można sformułować wniosek, że statyny obniżają o prawie 50% ryzyko zgonu w wyniku pęknięcia tętniaka. Warto jednak zaznaczyć, że są to badania obserwacyjne, a więc podatne na działanie tzw. czynników zakłócających, które mogą mieć istotny wpływ na wyniki.

Ponadto należy podkreślić, że korzystny wpływ leczenia statynami został udowodniony głównie w odniesieniu do tętniaków aorty brzusznej i nie należy go ekstrapolować na patologie występujące w innych segmentach tej tętnicy. Dotychczas nie udało się wykazać zmniejszenia śmiertelności pacjentów z tętniakiem aorty piersiowej [5]. Jest to przyczynek do sugerowania odmienności etiopatogenezy tętniaka w tych dwóch lokalizacjach.

Miękkie punkty końcowe

Istotną rolę w szlaku biochemicznym związanym z procesem powstawania tętniaków aorty odgrywają MMP działające destrukcyjnie na macierz pozakomórkową (extracellular matrix, ECM). Zahamowanie aktywności tych enzymów proteolitycznych stanowi jeden z celów terapii prewencyjnych. Jak wykazano w badaniach *ex vivo*, działanie pleiotropowe statyn wykorzystuje ten właśnie mechanizm. U pacjentów przyjmujących ceriwestatynę doszło do istotnego obniżenia stężenia MMP-9 w ścianie aorty wskutek supresji aktywacji neutrofilów i makrofagów [6].

Wykazano, że dezaktywacja N-końcowej kinazy c-Jun wiąże się z zahamowaniem, a nawet regresją tętniaka aorty brzusznej [7]. Zwiększenie stężenia fosforyzowanej JNK prowadzi do aktywacji MMP-9 oraz czynników prozapalnych w VSMC, a dalej do osłabienia ściany aorty i powstania tętniaka. W niedawno opublikowanym randomizowanym badaniu udowodniono, że podawanie pacjentom przez 4 tygodnie atorwastatyny w dawce 20 mg na dobę spowodowało istotne zmniejszenie ekspresji JNK, liczby komórek dendrytycznych oraz stężenia MMP w ścianach tętniaka [8].

Pomimo obiecujących wyników z retrospektywnych badań obserwacyjnych oceniających twarde punkty końcowe oraz badań laboratoryjnych na modelach zwierzęcych i *ex vivo*, wciąż brakuje dużych randomizowanych badań klinicznych pozwalających wesprzeć rekomendowanie statyn w terapii izolowanego tętniaka aorty brzusznej. Jakość dowodów jest o tyle ważna, że jak pokazują doświadczenia z innymi grupami leków (np. propranololem), wnioski z retrospektywnych badań obserwacyjnych nie zawsze znajdują odzwierciedlenie w statystycznie istotnych wynikach badaniach randomizowanych [9]. Przykład propranololu został dokładniej omówiony w rozdziale dotyczącym beta-adrenolityków, pod koniec niniejszego opracowania.

Podsumowując, statyny są poważnymi kandydatami pretendującymi do grupy terapii rekomendowanych do leczenia nieoperacyjnych tętniaków aorty. Ewidentne korzyści to zmniejszenie śmiertelności, redukcja tempa wzrostu tętniaka oraz zmniejszenie częstości interwencji chirurgicznych z powodu nagłych pęknięć tętniaka. Przed włączeniem statyn do terapii rekomendowanych potrzebne są duże badania kliniczne. Warto jednak zaznaczyć, że już teraz korzyści z leczenia statynami odnosi znaczna liczba chorych otrzymujących je z racji współistniejącej choroby sercowo-naczyniowej lub zaburzeń lipidowych.

ANTYBIOTYKI

Działanie przeciwbakteryjne, a tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia procesu zapalnego uszkadzającego ściany dużych naczyń tętniczych, spowodowało, że te leki zaczęto stosować w prewencji i próbach zahamowania progresji tętniaków aorty. Przebadanie różnych grup antybiotyków wykazało istotne różnice w ich wpływie na rozwój choroby, w rezultacie odkryto potencjalnie korzystne działania dwóch grup antybiotyków: makrolidów i tetracyklin. W obu przypadkach, wbrew pierwotnym założeniom, mechanizm działania antybiotyków nie wydaje się być związany wyłącznie z bezpośrednią eliminacją uszkadzających ścianę naczyń patogenów.

Tetracykliny

Tetracykliny stosowane są w leczeniu infekcji wywołanych przez *Chlamydia pneumoniae*. Poza właściwościami przeciwbakteryjnymi wykazują dodatkowe nieswoiste działanie hamujące MMP. Doksycyklina, należąca do grupy tetracyklin, bezpośrednio hamuje MMP-9 *in vitro* i powstrzymuje degradację elastyny w macierzy pozakomórkowej ściany naczyń.

Doksycyklina podawana pacjentom przez 3 tygodnie przed zabiegiem operacyjnym istotnie zmniejszyła aktywność metaloproteinaz w ścianie zmienionej tętniakowato aorty [10]. Do podobnych wniosków doprowadziło badanie, w którym leczenie antybiotykiem trwało zaledwie 2 tygodnie. Posiłkując się zaawansowanymi technikami genetycznymi (m.in. reakcją łańcuchowej polimerazy [polymerase chain reaction, PCR] i analizą Western blot) oraz badaniami immunohistochemicznymi wykazano zmniejszenie ekspresji enzymów proteolitycznych, w tym MMP-8 i MMP-9 [11].

Korzystny wpływ doksycykliny na hamowanie progresji tętniaków został wykazany w niewielkim randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą ($n=32$). Podawanie antybiotyku przez 3 tygodnie w dawce 150 mg na dobę wiązało się z istotnym zahamowaniem wzrostu tętniaka w obserwacji 12- i 18-miesięcznej [12]. Jak podają autorzy, z uwagi na małą liczebność grupy ich wyniki wymagają potwierdzenia w dużych wieloośrodkowych badaniach.

Makrolidy

Badanie ścian naczyń pobranych w trakcie operacji tętniaków aorty wykazało, że ich kolonizacja przez *Chlamydia pneumoniae* związana jest z bardziej nasilonym procesem poszerzania się naczyń. Ta obserwacja była przyczyną włączenia antybiotyków makrolidowych w nadziei, że mogą zahamować rozwój zmiany.

Wyniki randomizowanego badania klinicznego potwierdziły te przypuszczenia. Wykazano, że leczenie roksytromycyną przez 4 tygodnie prawie o połowę (44%) zahamowało tempo poszerzania się tętniaka w 12-miesięcznej obserwacji [13]. Pacjentów z tego badania poddano obserwacji odległej, w której wykazano prawie trzykrotnie rzadszą potrzebę interwencji chirurgicznej w porównaniu do osób z grupy placebo [14].

Podsumowując, siłę dowodów popierających skuteczność stosowania antybiotyków z grupy tetracyklin i makrolidów w hamowaniu powiększania się rozmiarów tętniaka aorty określa się na poziomie B [9]. Oznacza to obecność dostatecznej liczby argumentów sugerujących, że korzyści z tej terapii przewyższają potencjalne ryzyko. Podobne zdanie wyrazili autorzy metaanalizy z roku 2008, oceniającej skuteczność dostępnych strategii farmakologicznego leczenia pacjentów z nieoperacyjnym tętniakiem aorty. Antybiotykoterapia została określona jako budząca nadzieję, choć wymagająca dalszych badań klinicznych [15].

Terapie o niejednoznacznych dowodach wymagające oceny ryzyka

INHIBITORY KONWERTAZY ANGIOTENSYNY

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) zostały wprowadzone do leczenia nieoperacyjnych tętniaków aorty głównie ze względu na ich działanie hipotensyjne. Uważano, że zmniejszenie obciążenia hemodynamicznego na ścianę uszkodzonego naczyń przyczyni się do spowolnienia tempa poszerzania tętniaka, a tym samym przesunie w czasie i zmniejszy ryzyko jego pęknięcia.

Wraz z doniesieniami o potencjalnie niekorzystnym udziale angiotensyny II w inicjowaniu procesu zapalnego i uszkodzeniu ścian aorty [16], pojawiły się prace oceniające wpływ blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) na progresję tętniaków dużych naczyń.

Dość szybko wykazano, że stosowanie kaptoprilu, lisinoprilu oraz enalaprilu zapobiega rozwojowi tętniaka aorty w modelach zwierzęcych. Zjawisko to okazało się niezależ-

ne od efektu hemodynamicznego, czego potwierdzeniem jest obserwacja, że u zwierząt, u których nie uzyskano pożądanej redukcji średniego ciśnienia tętniczego, i tak doszło do zahamowania uszkodzenia ściany naczynia [17].

Okazuje się, że mechanizm działania ACE-I wykorzystuje szlaki hamujące procesy zapalne. W wyniku podawania perindoprilu osobom z zespołem Marfana zaobserwowano zmniejszenie aktywności czynnika TGF β o właściwościach prozapalnych oraz MMP-3, biorącej udział w procesie uszkodzania macierzy zewnątrzkomórkowej ściany aorty [18]. W rezultacie u osób z zespołem Marfana, u których ryzyko rozwoju tętniaka aorty brzusznej jest podwyższone w porównaniu do populacji osób zdrowych, obserwuje się zmniejszenie średnicy zmiany po zastosowaniu leczenia perindoprilem [18].

Ważnym kryterium oceny terapii farmakologicznej tętniaków aorty jest wpływ na liczbę hospitalizacji z powodu pierwotnego pęknięcia naczynia. Obserwuje się istotnie mniejszą częstotliwość przyjęć do szpitala pacjentów, którzy w okresie poprzedzającym pęknięcie regularnie przyjmowali leki z grupy ACE-I. Dotyczy to również pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, a więc powyżej 75 roku życia i z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie [19].

Przewlekłe stosowanie ACE-I jest zalecane u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Jednak część z tych chorych przerywa leczenie lub zmienia ACE-I na inną grupę leków. Właśnie w populacji pacjentów, którzy w ostatnich 3-12 miesiącach zaprzestali przyjmowania ACE-I, doszło do zwiększenia ryzyka pęknięcia tętniaka aorty w porównaniu do grupy nigdy nieprzyjmującej tych leków [20]. Ta obserwacja podważyła optymistyczne wyniki dotychczasowych badań i wydłużyła drogę do włączenia ACE-I do terapii rekomendowanych w leczeniu tętniaka aorty brzusznej.

Co więcej, nadal brakuje randomizowanego badania oceniającego wpływ ACE-I u pacjentów z rozpoznaniem tętniakiem aorty brzusznej. Dostępne aktualnie dane wskazują jedynie na istnienie korzystnych trendów i nie wykluczają stosowania ACE-I u wybranych chorych z tętniakiem aorty brzusznej. Decyzję o włączeniu ACE-I do leczenia powinno się podejmować indywidualnie na podstawie analizy ryzyka, z uwzględnieniem chorób towarzyszących i alternatywnych opcji terapeutycznych.

NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE

Istotną rolę w osłabieniu ściany aorty odgrywa prostaglandyna E2 (PGE2), która hamuje syntezę DNA oraz proliferację komórek mięśni gładkich naczyń. W badaniach nad zmienionymi tętniakowato tkankami ściany aorty wykazano podwyższone stężenie PGE2, za której syntezę odpowiedzialna jest cyklooksygenaza 2 (COX2) [21]. Te obserwacje skłoniły badaczy do uznania COX2 za potencjalny cel terapii farmakologicznej i wnikliwego przyjrzenia się lekom hamującym COX [22]. W modelach zwierzęcych wykazano, że podawanie selektywnego inhibitora COX2 – celekoksylu – istotnie redukowało występowanie oraz nasilenie powstawania tętniaków aorty [23].

Ważnym i powszechnie stosowanym lekiem wpływającym na COX jest kwas acetylosalicylowy (ASA), który nie-

odwracalnie hamuje COX1 oraz modyfikuje aktywność COX2. W wyniku modyfikacji działania enzymu COX2 zmiana ulega szlak biosyntezy prostaglandyn i zamiast nich powstaje lipoksyna, związek o działaniu przeciwzapalnym. Na podstawie tej obserwacji dokonano oceny ASA i wykazano, że jego podawanie w małych dawkach może wywierać korzystny wpływ na spowolnienie tempa poszerzania się średniej wielkości tętniaka aorty brzusznej (40-49 mm). W obserwacji trwającej 6,6 roku obejmującej 148 pacjentów roczny przyrost średnicy tętniaka wyniósł 2,92 mm w grupie leczonych ASA vs 5,18 mm w grupie nieleczonych [24]. W tym badaniu nie wykazano istotnych różnic tej terapii u pacjentów z tzw. małymi tętniakami (<40 mm). Warto podkreślić, że było to badanie obserwacyjne, z którego wnioski zanim staną się podstawą do ewentualnych rekomendacji, powinny zostać potwierdzone w randomizowanych badaniach prospektywnych. Nie do końca jest również wyjaśnione, dlaczego ASA nie wykazał działania hamującego na małe tętniaki (<40 mm). Ekstrapolowanie wyników z badań nad ASA na całą grupę niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) byłoby pomyłką. Stąd też przed wyciągnięciem bardziej ogólnych wniosków należy przeprowadzić badania z użyciem innych przedstawicieli tej grupy. Ponadto, nikt też nie dokonał analizy ryzyka działań niepożądanych u chorych leczonych ASA z powodu AAA. Wszystkie te wątpliwości klasyfikują NLPZ jako grupę o niedostatecznie udokumentowanej skuteczności w terapii tętniaka aorty brzusznej oraz wymagającą dalszej oceny ryzyka.

Terapie o potwierdzonej skuteczności w modelach zwierzęcych

Wraz z dynamicznym rozwojem badań immunohistochemicznych i doświadczeń inżynierii genetycznej pojawiły się nowe cele w leczeniu tętniaków aorty brzusznej. Część z innowacyjnych terapii doczekała się już obiecujących wyników z prób na modelach zwierzęcych.

INHIBITORY KOŃCOWEJ KINAZY C-JUN I HAMOWANIE TRANSKRYPCJI JNK

Badania biochemiczne ściany aorty, pobranej od osób z tętniakiem aorty, wykazały podwyższoną aktywność N-końcowej kinazy c-Jun (JNK). Jest to kinaza biorąca udział w apoptozie, neurodegradacji, różnicowaniu i proliferacji komórkowej oraz produkcji cytokin zapalnych mediowanych przez kompleksy białkowe AP-1 (activation protein 1), tj. RANTES, IL-8 i GM-CSF [25]. W kontekście uszkodzenia ściany aorty podkreśla się udział JNK w ekspresji metaloproteinaz (MMP-9) oraz w biosyntezie macierzy pozakomórkowej.

Na podstawie tych obserwacji postawiono hipotezę, zgodnie z którą zahamowanie czynności JNK prowadzi do spowolnienia procesu uszkodzenia ściany aorty i poprawy kondycji EMC. W badaniu na myszach udało się potwierdzić te przypuszczenia. Inhibitor JNK chronił gryzonia przed rozwojem indukowanego chlorkiem wap-

nia tętniaka. Dodatkowo u myszy z wyłączonym genem dla apolipoproteiny E (apoE-knockout, apoE null lub apoE deficient) z indukowanym angiotensyną II tętniakiem doszło nie tylko do zahamowania wzrostu, ale i zmniejszenia rozmiaru tętniaka [7].

Wobec tak optymistycznych wyników hamowanie JNK stało się również celem terapii genowych. Z wykorzystaniem oligodeoksynukleotydów udało się zablokować wiązanie czynników transkrypcyjnych (białek NF- κ B i Ets) z miejscami promotorowymi DNA dla fragmentu kodującego JNK. W efekcie zablokowano transkrypcję kinazy i wtórnie ekspresję uszkadzających ścianę naczynia enzymów MMP-1, MMP-2 oraz MMP-9 [26]. W obserwacji *in vivo* grupy poddanej terapii doszło nie tylko do zahamowania progresji tętniaka, ale również do częściowej jego regresji [26].

Inhibitory JNK dają nadzieję na skuteczne leczenie farmakologiczne tętniaków aorty brzusznej. Decydujący wpływ na ich wykorzystanie u ludzi będzie miała ocena profilu bezpieczeństwa oraz precyzyjnych technik dostarczania leku do ściany aorty.

ANTAGONIŚCI RECEPTORA DLA ANGIOTENSYNY II

O ile rola inhibitorów konwertazy angiotensyny jest dość dobrze zbadana w leczeniu chorych z tętniakiem aorty, o tyle nadal brakuje badań nad wykorzystaniem w tym celu bezpośredniego antagonisty receptora dla angiotensyny.

Aktualnie wykazano, że podawanie wlewu walsartanu (1 mg/kg/24 h) okazało się skuteczne w modelach zwierzęcych. U szczurów z indukowanym elastazą tętniakiem aorty po podaniu sartanu doszło do istotnego zmniejszenia aktywności czynnika κ B, nacieku makrofagów do ściany aorty oraz ekspresji ICAM-1, MMP-2 i MMP-9. W obrazie patofizjologicznym zaobserwowano, że u szczurów poddanych leczeniu sartanem istotnie wolniej następowała progresja tętniaka aorty brzusznej [27].

Liczba badań jest ograniczona, brakuje też danych oceniających wpływ podawania sartanów na tętniaki aorty brzusznej u ludzi.

Terapie o ograniczonej skuteczności

BETA-ADRENOLITYKI

W terapii farmakologicznej tętniaków rozważano również beta-adrenolityki, głównie ze względu na ich działanie hipotensyjne, ograniczające obciążenie hemodynamiczne zmienionych chorobowo ścian tętnic.

Z uwagi na powszechność i dostępność beta-adrenolityków w praktyce klinicznej jako jedyne doczekały się metaanalizy oceniającej ich skuteczność w terapii tętniaków aorty brzusznej. Tym samym stały się najlepiej przebadaną grupą leków w tym schorzeniu. Do oceny włączono 3 badania randomizowane oraz 5 prospektywnych badań obserwacyjnych [15]. W sumie zebrano dane o ponad 1700 pacjentach. Wnioski z tego zestawienia nie okazały się jednak łaskawe dla beta-adrenolityków. Wyniki metaanalizy nie potwierdziły tezy, iż istotnie zwalniają tempo przyro-

stu tętniaka aorty brzusznej. Autorzy w podsumowaniu uznali na podstawie zebranych danych, że leczenie beta-adrenolitykami nie przynosi istotnych korzyści w prewencji pęknięcia tętniaka aorty brzusznej.

Jest to bardzo mocne stwierdzenie, zważywszy, że w codziennej praktyce klinicznej, beta-adrenolityki bywają chętnie włączane u pacjentów z AAA. Warto jest zatem zaznaczyć, że zgodnie z obowiązującymi wytycznymi American College of Cardiology i American Heart Association, zastosowanie beta-adrenolityków jest zalecane w okresie okołoperacyjnym (jeśli nie ma przeciwwskazań) u osób z chorobą niedokrwienną serca poddawanych operacyjnej naprawie tętniaków aorty na podłożu miażdżycy, w celu zmniejszenia ryzyka powikłań sercowych i zgonu. W tych samych wytycznych wciąż można znaleźć zalecenie rozważenia zastosowania beta-adrenolityków w celu spowolnienia przyrostu średnicy tętniaka aorty brzusznej. Warto jednak podkreślić, że wytyczne te ukazały się w roku 2006. Od tamtego czasu pojawiły nowe badania, które wpłynęły na wynik przytoczonej powyżej metaanalizy z roku 2008.

Z drugiej strony, nie bez znaczenia są głosy mówiące o potencjalnych ograniczeniach tej metaanalizy. Po przeanalizowaniu badanych w niej substancji można się przekonać, że we włączonych badaniach oceniano właściwie tylko jeden lek – propranolol. I choć za jego odkrycie Sir James W. Black otrzymał nagrodę Nobla, to należy pamiętać, że jest to lek stary, nieselektywny, pozbawiony dodatkowych działań na naczynia i źle tolerowany przez pacjentów, u których wykazano niekorzystny wpływ na jakość życia [28]. Być może inaczej wyglądałyby wnioski z metaanalizy, gdyby dostępne były wyniki ze stosowania beta-adrenolityków III generacji, tj. karwedilolu, labetalolu czy nebiwololu. Warto przypomnieć, że cechują się one m.in. dodatkowym wpływem na naczynia krwionośne (blokada receptorów α 1, uwalnianie tlenu azotu), co istotnie odróżnia je od propranololu.

W świetle dostępnych dowodów stosowanie beta-adrenolityków należy uznać za nieskuteczne w prewencji tętniaka aorty brzusznej. Nie można jednak wykluczyć, że wraz z pojawieniem się wyników badań dotyczących nowszych przedstawicieli tej grupy, to stanowisko może ulec zmianie.

Podsumowanie

Leczenie farmakologiczne małych i średnich tętniaków aorty nie doczekało się jednoznacznych rekomendacji. Nadal postępowaniem o udowodnionej skuteczności pozostaje regularna kontrola ultrasonograficzna lub w tomografii komputerowej, a więc wczesne i właściwe kwalifikowanie do zabiegu operacyjnego.

U chorych, u których występują dodatkowe wskazania warto rozważyć stosowanie statyn, a przy wyborze antybiotykoterapii pamiętać o omówionych korzyściach z leczenia tetracyklinami bądź makrolidami. W każdej z tych terapii wykazano potencjalnie korzystny wpływ na spowolnienie progresji tętniaka aorty brzusznej.

Skutecznymi lekami wydają się również inhibitory konwertazy angiotensyny oraz małe dawki kwasu acetylosalicylowego. Włączenie tych leków wymaga jednak indywidualnej oceny ryzyka działań niepożądanych. Nadzieje na nowe skuteczne metody leczenia wiąże się z inhibitorami JNK i sartanami, których wpływ w modelach zwierzęcych ocenia się jako korzystny. Leczenie beta-adrenolitykami, mimo początkowych zachęcających wyników, uznano za nieskuteczne i nie powinno być włączone jedynie w celu prewencji tętniaka aorty brzusznej.

Piśmiennictwo

- Fleming C, Whitlock EP, Beil TL, et al.: Screening for abdominal aortic aneurysm: a best-evidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005, 142 (3): 203-211.
- Sukhija R, Aronow WS, Sandhu R, et al.: Mortality and size of abdominal aortic aneurysm at long-term follow-up of patients not treated surgically and treated with and without statins. *Am J Cardiol* 2006: 279-280.
- Schouten O, van Laanen JH, Boersma E, et al.: Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006.
- Feeney JM, Burns K, Staff I, et al.: Prehospital HMG Co-A reductase inhibitor use and reduced mortality in ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Am Coll Surg* 2009.
- Diehm N, Becker G, Katzen B, et al.: Statins are associated with decreased mortality in abdominal, but not in thoracic aortic aneurysm patients undergoing endovascular repair: propensity score-adjusted analysis. *Vasa* 2008, 37 (3): 241-249.
- Nagashima H, Aoka Y, Sakomura Y, et al.: A 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses production of matrix metalloproteinase-9 in human abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg* 2002, 36 (1): 158-163.
- Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, et al.: Regression of abdominal aortic aneurysm by inhibition of c-Jun N-terminal kinase in mice. *Ann N Y Acad Sci* 2006, 1085: 74-81.
- Kajimoto K, Miyauchi K, Kasai T, et al.: Short-term 20-mg atorvastatin therapy reduces key inflammatory factors including c-Jun N-terminal kinase and dendritic cells and matrix metalloproteinase expression in human abdominal aortic aneurysmal wall. *Atherosclerosis* 2009, 206 (2): 505-511.
- Baxter BT, Terrin MC, Dalman RL: Medical management of small abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2008, 117 (14): 1883-1889.
- Curci JA, Mao D, Bohner DG, et al.: Preoperative treatment with doxycycline reduces aortic wall expression and activation of matrix metalloproteinases in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2000, 31 (2): 325-342.
- Abdul-Hussien H, Hanemaaijer R, Verheijen JH, et al.: Doxycycline therapy for abdominal aneurysm: Improved proteolytic balance through reduced neutrophil content. *J Vasc Surg* 2009, 49 (3): 741-749.
- Mosorin M, Juvonen J, Biancari F, et al.: Use of doxycycline to decrease the growth rate of abdominal aortic aneurysms: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Vasc Surg* 2001, 34 (4): 757-758.
- Vammen S, Lindholt JS, Østergaard LJ, et al.: Reduction of the expansion rate of small abdominal aortic aneurysms with roxithromycin. Results from a randomized controlled trial. 2002, 164 (50): 5916-1519.
- Hoegh AL Ah, Vammen S, Ostergaard L, et al.: Intermittent Roxithromycin for Preventing Progression of Small Abdominal Aortic Aneurysms: Long-Term Results of a Small Clinical Trial. *Vasc Endovascular Surg* 2009.
- Guessous I, Periard D, Lorenzetti D, et al.: The efficacy of pharmacotherapy for decreasing the expansion rate of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2008, 3 (3): e1895.
- Daugherty A, Manning MW, Cassis LA: Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J Clin Invest* 2000, 105 (11): 1525-1526.
- Liao S, Miralles M, Kelley BJ, et al.: Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms in the rat by treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Vasc Surg* 2001, 33 (5): 1057-1064.
- Ahimastos AA, Aggarwal A, Savarirayan R, et al.: A role for plasma transforming growth factor-beta and matrix metalloproteinases in aortic aneurysm surveillance in Marfan syndrome? *Atherosclerosis* 2009.
- Hackam DG, Thiruchelvam D, Redelmeier DA: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and aortic rupture: a population-based case-control study. *Lancet* 2006, 368 (9536): 659-665.
- Lederle, FA. Comment: ACE inhibitors and aortic rupture. *Lancet* 2006.
- Walton LJ, Franklin IJ, Bayston T, et al.: Inhibition of prostaglandin E2 synthesis in abdominal aortic aneurysms: implications for smooth muscle cell viability, inflammatory processes, and the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 1999, 100 (1): 48-54.
- Holmes DR, Wester W, Thompson RW, et al.: Prostaglandin E2 synthesis and cyclooxygenase expression in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1997, 25 (5): 810-815.
- King VL, Trivedi DB, Gitlin JM, et al.: Selective cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib decreases angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, 26 (5): 1137-1143.
- Lindholt JS, Sorensen HT, Michel JB, et al.: Low-dose aspirin may prevent growth and later surgical repair of medium-sized abdominal aortic aneurysms. *Vasc Endovascular Surg* 2008, 42 (4): 329-334.
- Oltmanns U, Issa R, Sukkar M, et al.: Role of c-jun N-terminal kinase in the induced release of GM-CSF, RANTES and IL-8 from human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2003, 139 (6): 1228-1234.
- Miyake T, Aoki M, Masaki H, et al.: Regression of abdominal aortic aneurysms by simultaneous inhibition of nuclear factor kappaB and ets in a rabbit model. *Circ Res* 2007, 101 (11): 1175-1184.
- Fujiwara Y, Shiraya S, Miyake T, et al.: Inhibition of experimental abdominal aortic aneurysm in a rat model by the angiotensin receptor blocker valsartan. *Int J Mol Med* 2008, 22 (6): 703-708.
- PATI, Propranolol Aneurysm Trial Investigators. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial. *J Vasc Surg* Jan 2002, 35 (1): 72-79.



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Maciej Skórski
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Chorób Klatki Piersiowej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE MAŁYCH TĘTNIAKÓW AORTY – PUNKT WIDZENIA CHIRURGA NACZYNIOWEGO

Leczenie tętniaków aorty pozostaje od lat jednym z głównych problemów wśród patologii dotyczących naczyń. Choroba jest coraz wcześniej rozpoznawana, jak również stwierdza się zwiększoną częstość jej występowania. Ma to niewątpliwie związek z wydłużaniem się długości życia w poszczególnych społeczeństwach i związane z wiekiem większe nasilenie różnego typu zmian degeneracyjnych w tętnicach. O ile etiologia i patomechanizm powstawania tętniaków aorty brzusznej są już dość dobrze poznane, o tyle nadal słabo poznane są czynniki warunkujące dynamikę rozwoju choroby, a co za tym idzie tempo przyrostu rozmiarów tętniaka. Wskazaniem do leczenia operacyjnego jest jego poprzeczny wymiar, zwany też operacyjnym. Ryzyko pęknięcia tętniaków o średnicy przekraczającej 5,5 cm w ciągu roku przewyższa ryzyko śmiertelności pooperacyjnej. Do wskazania tego należy podchodzić elastycznie. Inaczej należy rozpatrywać wskazania do postępowania operacyjnego w przypadku tętniaka o wymiarze strzałkowym 5 cm u osoby w wieku 50 lat, a inaczej u pacjenta 30 lat starszego z tętniakiem o tych samych rozmiarach. Podobnie tętniak o średnicy 5 cm u kobiety o wzroście 155 cm i wadze 50 kg będzie stanowił względnie większe ryzyko pęknięcia niż tętniak o średnicy 5 cm u mężczyzny mierzącego blisko 2 metry wzrostu i ważącego ponad 100 kg. Ponadto za wskazanie do operacji uważa się wzrost wymiaru tętniaka o 1 cm w ciągu roku.

Powyższy wstęp będący niezwykle skrótownym podsumowaniem obecnego stanu wiedzy dotyczącej rozpoznania i postępowania jednocześnie podkreśla dominującą rolę chirurgii w leczeniu tętniaków aorty brzusznej. Poszerzenie aorty jest najczęściej wykrywane przypadkowo podczas badań usg wykonanych z różnych wskazań, kolejne badania pozwalają ocenić tempo wzrostu tętniaka i zmianę jego morfologii. Pozostaje problem tzw. małych tętniaków, wykrytych przypadkowo, które nie osiągnęły jeszcze wymiaru będącego wskazaniem do operacji. W takich przypadkach zaleca się

wykonywanie badania usg jamy brzusznej co 6-12 miesięcy (w zależności od średnicy wyjściowej tętniaka) w celu oceny tempa wzrostu. Pozostaje jednak pytanie, czy istnieją sposoby postępowania mogące zahamować to zjawisko. Artykuł dr. Łukasza Kołtowskiego stanowi cenną pozycję będącą przeglądem aktualnego stanu wiedzy o farmakoterapii u chorych z małymi tętniakami aorty.

Jak zaznacza autor postępowanie farmakologiczne mające spowolnić wzrost tętniaka aorty nie doczekało się mocnych rekomendacji. Wykazano korzystne działanie statyn, które działają nie tylko na poprawę i stabilizację parametrów lipidowych, ale również hamują aktywność enzymów proteolitycznych w macierzy międzykomórkowej dużych tętnic. Podobne działanie wykazują inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) poprzez hamowanie aktywności angiotensyny II, której działanie w inicjowaniu procesów uszkodzających ścianę aorty jest dobrze poznane. Jako uzupełnienie terapii w niektórych typach tętniaków, a zwłaszcza zapalnych, zaleca się stosowanie antybiotyków z grupy makrolidów lub tetracyklin. Wykazano nie tylko ich działanie na zmniejszenie inwazyjności *Chlamydia pneumoniae*, ale także udowodniono działanie hamujące aktywność metaloproteinaz. Blokowanie enzymów biorących udział w procesach apoptozy (np. kinazy c-Jun), dające duże nadzieje na skuteczną terapię w niedalekiej przyszłości są w fazie badań eksperymentalnych.

Wydaje się, że właśnie największe nadzieje związane są z lekami nowych generacji, których działanie polega na hamowaniu procesów degeneracyjnych zachodzących w macierzy ściany aorty, a prowadzących do wzmożonej aktywności metaloproteinaz i innych enzymów litycznych, co skutkuje zwiększeniem degeneracji i jednocześnie nieprawidłową regeneracją elastyny. Obecnie kontrola czynników ryzyka, a zwłaszcza redukcja ciśnienia tętniczego oraz monitorowanie postępu choroby za pomocą badań ultrasonograficznych pozostają zasadniczymi zaleceniami u chorych z tętniakami dużych naczyń.



Komentarz

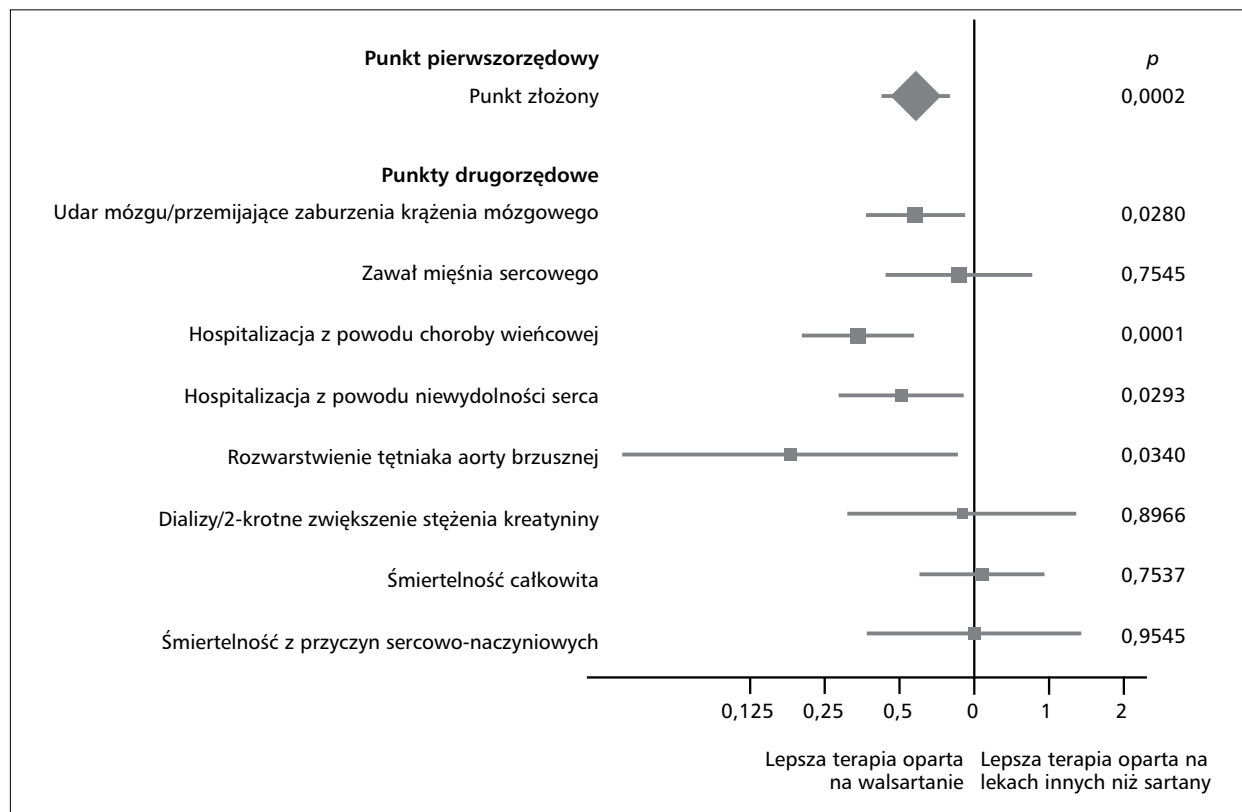
prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawski Uniwersytet Medyczny

FARMAKOTERAPIA STABILIZUJĄCA TĘTNIAKI AORTY – DOKĄD ZMIERZAMY?

Ostatni rok przyniósł kolejne prace wskazujące na szczególny udział: angiogenezy, neorewaskularyzacji, procesu zapalnego i degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej w patogenezie postępującego rozwarstwienia dużych naczyń, w tym aorty.

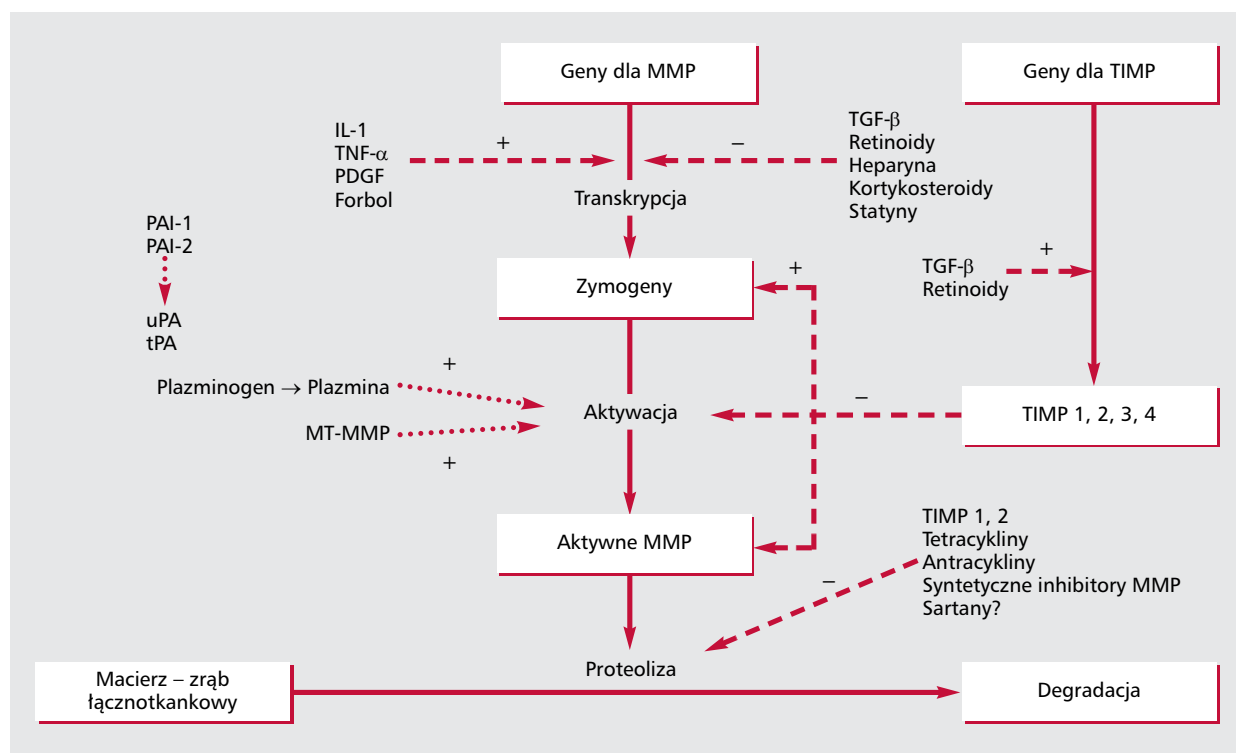
Reeps i wsp., w ogłoszonej w 2009 roku pracy, analizowali skład ściany naczyniowej 15 pacjentów z tętniakiem aorty brzusznej, dowodząc, że na komórkach śródbłonna wyścielających światło naczynia obserwowano szczególnie wzmożoną ekspresję metaloproteinaz (MMP), a zwłaszcza MMP-1, MMP-3 i MMP-9. Komórki śródbłonna nowych, dojrzałych mikronaczyń (tzw. vasa vasorum – naczynia naczyń) związane były z kolei z ekspresją MMP-2, a śródbłonna mikronaczyń niedojrzałych, dopiero formujących się (a więc vasa va-

sorum szczególnie groźnych dla dalszego rozwarstwienia i ekspansji tętniaka) wykazywały zwiększoną ekspresję wszystkich badanych przez autorów MMP (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12), za wyjątkiem MMP-13. Komórki warstwy środkowej tętniaka (komórki mięśniówki gładkiej naczyń [smooth muscle cells, SMC]) wykazywały ekspresję MMP-1, MMP-2, MMP-3 i MMP-9, SMC dojrzałych mikronaczyń – tylko ekspresję MMP-1, MMP-3 oraz MMP-9. Komórki zapalne naciekające ścianę tętniaka wykazywały ekspresję wszystkich badanych MMP z wyjątkiem MMP-2, makrofagi – również ekspresję MMP-2. Komórki zapalne znajdujące w ścianie tętniaka to głównie limfocyty B (około 59%) oraz limfocyty T (około 26%). Na potwierdzenie faktu, że to właśnie komórki zapalne (limfocyty i makrofagi) odpowiadają za degradację zrębu łącznotkankowego



RYCINA 1

Wyniki badania JIKEL z udziałem 3081 osób z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą niewydolnością serca lub chorobą wieńcową, obserwowanych przez 42 miesiące. W obu grupach, w wyniku stosowania złożonej terapii hipotensyjnej, osiągnięto średnie wartości ciśnienia tętniczego 131-132/77-78 mm Hg. Modyfikacja wykresu wyników wg publikacji oryginalnej [4].



RYCINA 2

Schemat ilustrujący mechanizmy odpowiedzialne za aktywację i dezaktywację metaloproteinaz (MMP) i ich inhibitorów (TIMP). PAI – inhibitor aktywatora plazminogenu, uPA – urokinazopodobny aktywator plazminogenu, TPA – tkankowy aktywator plazminogenu, MT-MMP – typ błonowej metaloproteinazy, IL-1 – interleukina-1, TNF-alfa – czynnik martwicy nowotworów typu alfa, PDGF – czynnik wzrostu płytko pochodny, TGF-beta – czynnik wzrostu transformującego typu beta, „+” – pobudzanie procesów; „-” – hamowanie procesów. Schemat zmodyfikowany na podstawie pracy Dollery’ego i wsp. z 1995 roku [6]. Modyfikacja Krzysztof J. Filipiak.

i przyspieszoną neorewaskularyzację, warto odnotować, że w badaniu tym stwierdzano ścisłą, ujemną korelację pomiędzy liczbą komórek zapalnych oraz liczbą opisywanych nowych naczyń (vasa vasorum) z zawartością kolagenu i elastyny w ścianie aoty [1]. Tyle teorii. Jak przekłada się to na praktykę?

Teoretycznie rzecz ujmując, leki hamujące aktywność wyżej wspomnianych MMP powinny również spowalniać rozwarstwienie i poszerzanie się tętniaka. Tak rzeczywiście się dzieje, a najsilniejsze obecnie leki zmniejszające ekspresję MMP (w tym zwłaszcza MMP-2, MMP-3, MMP-9) stosowane w praktyce (statyny) są tego doskonałym przykładem. Każdy chory z tętniakiem aorty powinien je stosować, nawet w przypadku (choć w praktyce to rzadkie, biorąc pod uwagę rozkład stężeń cholesterolu w polskiej populacji), gdy jego stężenie cholesterolu LDL wynosi <100 mg/dl. Być może zasadne byłoby w tej grupie, per analogiam do sytuacji chorych najwyższego ryzyka w kardiologii, stosowanie kryterium obniżenia stężenia cholesterolu LDL do wartości <70 mg/dl i obniżenie stężenia białka C-reaktywnego do wartości <2 g/dl. Osiągnięcie tego drugiego celu to, jak wiemy z praktyki klinicznej, nie tylko stosowanie nieswoistego leczenia przeciwzapalnego (statyny), ale również eliminacja ognisk zakażeń

w organizmie. W polskiej populacji niedocenionym nadal problemem jest w tym kontekście problem higieny stomatologicznej i zapalenia przyzębia – znany czytelnikom *Kardiologii po Dyplomie* z lektury działu kardioperiodontologicznego, prowadzonego od kilku numerów pisma przez dr. med. Macieja Czerniuka [2].

Oprócz statyn, leki, którym przypisuje się szczególną rolę w zmniejszaniu ekspresji MMP to środki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron, zarówno inhibitory konwertazy angiotensyny, ale może przede wszystkim sartany (antagoniści receptorów dla angiotensyny). Udowodniono to zarówno w badaniach eksperymentalnych [3], jak i w części obserwacji klinicznych. W opublikowanym badaniu japońskim JIKEI, terapia hipotensyjna oparta na walsartanie vs terapia hipotensyjna oparta na innych lekach (głównie antagonistach wapnia i inhibitorach ACE), obniżająca o podobną wartość ciśnienie tętnicze w obu grupach randomizacji, dawała przewagę terapii sartanowej nie tylko w zakresie głównych punktów obserwacji, ale również w zakresie rozwarstwienia tętniaka aorty brzusznej. Wprawdzie punkt ten nie osiągnął istotności statystycznej (mała liczebność grup, bardzo szeroki 95% przedział ufności), na wykresie obrazującym wyniki badania punkt ten robi na nas duże wrażenie (ryc. 1).

Jakie jeszcze, nieswoiste leczenie przeciwzapalne można rozważyć w farmakoterapii tętniaka aorty? Dr Kołtowski wspomina o doksacyklinie (prawdopodobnie jest to efekt klasy, a właściwości te posiadają również inne tetracykliny) i warto w tym kontekście wspomnieć o nowych doniesieniach z ubiegłego roku, potwierdzających potencjalną rolę tego związku w stabilizacji tętniaka aorty [5]. Co jeszcze potencjalnie inaktywuje MMP lub wzmacnia ekspresję ich naturalnych inhibitorów (tkankowe inhibitory MMP, tzw. TIMP)? Przypomnijmy sobie, patrząc na publikowaną już kiedyś na łamach *Kardiologii po Dyplomie* rycinę dotyczącą tego zagadnienia (ryc. 2). Może w niej tkwią nowe pomysły na stabilizację tętniaków i zachowawcze leczenie małych, jeszcze nieoperacyjnych tętniaków aorty. Poza rutynową kontrolą ultrasonograficzną, skutecznym leczeniem hipotensyjnym (<120/80 mm Hg?), raczkującymi koncepcjami przeciwzapalnymi, jest jeszcze wiele do odkrycia w tej kwestii.

Piśmiennictwo:

1. Reeps C, Pelisek J, Seidl S, et al.: Inflammatory infiltrates and neovessels are relevant sources of MMPs in abdominal aortic aneurysm wall. *Pathobiology* 2009, 76 (5): 243-52.
2. Wozakowska-Kaplon B, Filipiak KJ, Opolski G, Górska R: The importance of periodontal treatment in patients with cardiovascular diseases. *Kardiol Pol* 2009, 67 (10): 1125-1127.
3. Yang HH, Kim JM, Chum E, et al.: Long-term effects of losartan on structure and function of the thoracic aorta in a mouse model of Marfan syndrome. *Br J Pharmacol* 2009, 158 (6): 1503-1512.
4. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, et al.: Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007, 369 (9571): 1431-1439.
5. Abdul-Hussien H, Hanemaaijer R, Verheijen HJ, et al.: Doxycycline therapy for abdominal aneurysm: Improved proteolytic balance through reduced neutrophil content. *J Vasc Surg* 2009, 49 (3): 741-749.
6. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM: Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995, 77 (5): 863-868.