

МЯСТО НА МЕДИКАМЕНТОЗНАТА ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА АОРТАТА

Е. Димитрова, Д. Кючуков

МБАЛ „Национална кардиологична болница“ – София

MEDICAL MANAGEMENT OF AORTIC DISEASE

E. Dimitrova, D. Kyuchukov

National Heart Hospital – Sofia, Bulgaria

- Резюме.** Медикаментозната терапия е задължителен компонент от лечението на пациентите с остри и хронични аортни синдроми, независимо от избрания терапевтичен подход (хирургичен, ендоваскуларен или консервативен). В острия фаза тя цели контрол на болката, сърдечната честота и артериалното налягане, а в дългосрочен план – забавяне на прогресията на заболяването и евентуално предотвратяване на аортна руптура. Предмет на настоящия обзор са целите на терапията при заболявания на аортата, медикаментите, които се използват, и доказателствата, с които разполагаме понастоящем. Обърнато е внимание и на значението на промяната в начина на живот, както и на препоръките за проследяване с различни образни методики.
- Ключови думи:** остър аортен синдром, хроничен аортен синдром, аортна дисекация, аортна аневризма, аортит, медикаментозна терапия, бета-блокери, АСЕ инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери, калциеви антагонисти, статини, противовъзпалителна терапия, проследяване
- Адрес за кореспонденция:** доц. Елена Димитрова, Клиника по кардиология, МБАЛ „Национална кардиологична болница“, ул. Коньовица 65, 1309 София

- Abstract.** Drug therapy is a mandatory component of the treatment of patients with acute and chronic aortic syndromes, regardless of the chosen therapeutic approach (surgical, endovascular, or conservative). In the acute phase, it aims to control pain, heart rate, and arterial blood pressure, while in the long-term it seeks to slow disease progression and potentially prevent aortic rupture. This review focuses on the therapeutic goals in aortic diseases, the medications used, and the evidence currently available. Attention is also given to the importance of lifestyle modifications, as well as recommendations for follow-up using various imaging modalities.
- Key words:** Acute aortic syndrome, chronic aortic syndrome, aortic dissection, aortic aneurysm, aortitis, drug therapy, beta-blockers, ACE-inhibitors, angiotensin-receptor blockers, calcium-channel blockers, statins, anti-inflammatory therapy, follow-up
- Address for correspondence:** Assoc. Prof. Elena Dimitrova MD, PhD, Clinic of Cardiology, National Heart Hospital, 65 Konyovitsa Str., BG – 1309 Sofia

ВЪВЕДЕНИЕ

Лечението на аортните заболявания претърпя съществено развитие през последните десетилетия. Прецизната диагностика, превантивният терапевтичен подход и индивидуализираното вземане на решения от мултидисциплинарен екип доведоха до значимо подобряване на резултатите [1]. Медикаментозната терапия е задължителен компонент от лечението, независимо от избрания подход (хирургичен, ендоваскуларен или консервативен). В

INTRODUCTION

The treatment of aortic diseases has undergone substantial development over recent decades. Precise diagnostics, a preventive therapeutic approach, and individualized decision-making by a multidisciplinary team have led to significant improvement in outcomes [1]. Pharmacological therapy is a mandatory component of treatment, regardless of the chosen approach (surgical, endovascular, or conservative). In the acute phase, it aims to control pain, heart rate, and arterial

острата фаза тя цели контрол на болката, сърдечната честота и артериалното налягане, а в дългосрочен план - забавяне на прогресията на заболяването и евентуално предотвратяване на аортна руптура [2, 3]. Предмет на настоящия обзор са целите на терапията при заболяванията на аортата, медикаментите, които се използват, и доказателствата, с които разполагаме към настоящия момент. Обобщение на основните принципи в лечението на тази група заболявания е представено на фиг. 1 [1].

Аортните заболявания включват хетерогенен спектър клинични презентации. Много от патологичните находки се откриват случайно, но други се развиват подмолно и дебютират с драматична клиника. Свръхострите и острите презентации могат да са смъртоносни и включват аортна дисекация, руптура на аневризма, интрамурален хематом и пенетрираща аортна язва (остри аортни синдроми). Спектърът на аортните заболявания обхваща също така болести на съединителната тъкан, генетични синдроми и възпалителни аортни заболявания (аортити). Традиционно в лечението на тези заболявания основно място заема хирургията, но медикаментозната терапия също се е развила през годините и в момента играе важна роля като допълнение пред- и постоперативно или самостоятелно [1]. Дори след широкото навлизане на ендоваску-

blood pressure, while in the long-term it seeks to slow disease progression and potentially prevent aortic rupture [2, 3]. This review focuses on therapeutic goals in aortic diseases, the medications used, and the evidence currently available. A summary of the main principles in the management of this group of diseases is presented in Figure 1 [1].

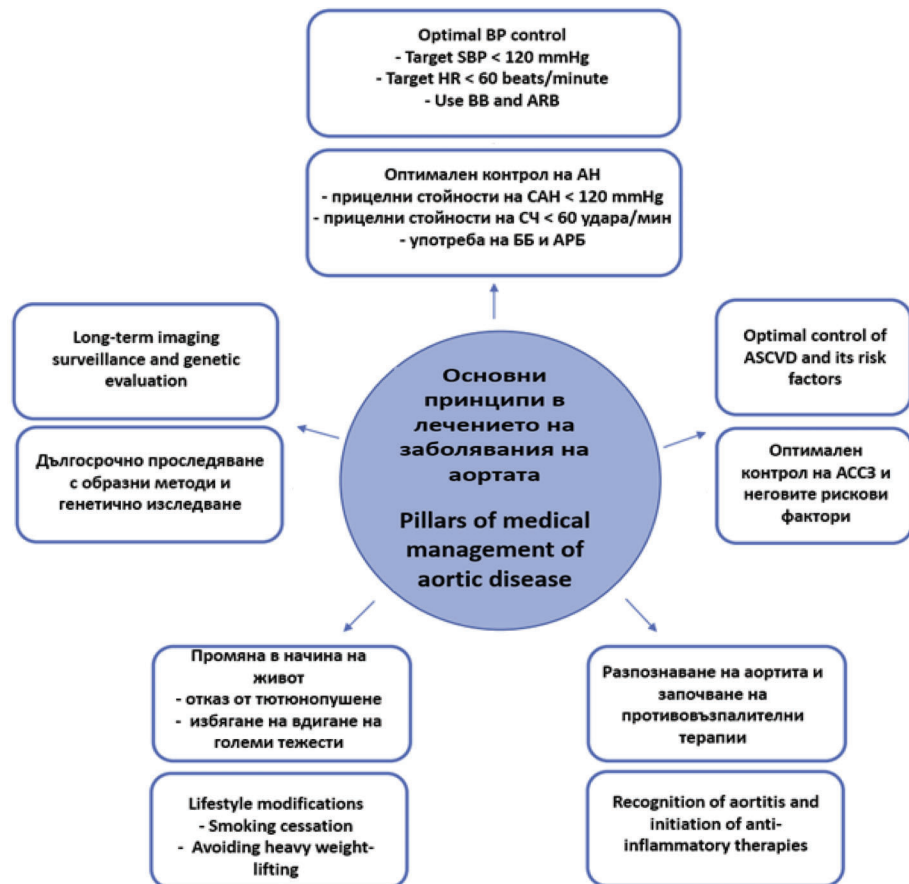
Aortic diseases encompass a heterogeneous spectrum of clinical presentations. Many pathological findings are detected incidentally, whereas others develop insidiously and present acutely. Hyperacute and acute presentations can be life-threatening and include aortic dissection, aneurysm rupture, intramural hematoma, and penetrating aortic ulcer (acute aortic syndromes). The spectrum of aortic diseases also includes connective tissue disorders, genetic syndromes, and inflammatory aortic diseases. Traditionally, surgery has played a central role in the treatment of these conditions; however, pharmacological therapy has also evolved over the years and currently plays an important role either as an adjunct in the pre- and postoperative setting or as stand-alone treatment [1]. Even after the widespread adoption of endovascular treatment methods, optimal medical

Използвани съкращения: АН – артериално налягане; СЧ – сърдечна честота; САН – систолно артериално налягане; ББ – бета-блокери; АРБ – ангиотензин-рецепторни блокери; АССЗ – атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване

Abbreviations used: BP – blood pressure; HR – heart rate; SBP – systolic blood pressure; BB – beta-blockers; ARB – angiotensin-receptor blockers; ASCVD – atherosclerotic cardiovascular disease

Фиг. 1. Основни принципи в лечението на заболяванията на аортата [1, 2]

Fig. 1. Pillars of medical management of aortic disease [1,2]



ларните методи на лечение, оптималната медикаментозна терапия остава първи избор при неусложнените остри аортни синдроми тип В по Станфорд при липса на белези за висок риск, като допълнително трябва да се следи за белези на малперфузия и/или прогресия на заболяването, вкл. чрез провеждане на контролни образни изследвания [2, 3]. Характеристиките на пациента, коморбидностите, подлежащата патология и анатомично засегнатата зона определят необходимостта и избора на лечение [1], като съображенията за конкретните модалности не са предмет на настоящия обзор.

ОПТИМАЛЕН КОНТРОЛ НА АРТЕРИАЛНОТО НАЛЯГАНЕ

В острата фаза на острите аортни синдроми основно място заема редуцията на пулсовото налягане чрез понижаване на систолното артериално налягане (САН) с прицелни стойности между 100 и 120 mmHg и на сърдечната честота (СЧ) < 60 уд./min. Целта е да се намали стресът на аортната стена за предотвратяване на пропагиране на дисекцията с последваща руптура или малперфузия [2, 4]. Интравенозната бета-блокада се смята за първа линия терапия, като предпочитаните агенти са лабеталол (поради неговата неселективна алфа- и бета-блокираща активност) и есмолол (поради неговото ултракратко действие, което прави титрирането му лесно и бързо). Ако те не са налични, вместо тях може да се използва пропранолол или метопролол. Интравенозните недихидропиридинови калциеви антагонисти (верапамил и дилтиазем) представляват алтернатива на бета-блокерите при пациенти с абсолютни противопоказания или с истинска непоносимост към тях. За постигане на бърз контрол на артериалното налягане често се налага употребата на интравенозни вазодилататори като нитрати (натриев нитропрусид и нитроглицерин) и дихидропиридинови калциеви антагонисти (никардипин). Те обаче задължително трябва да се прилагат след включването на бета-блокер, за да се избегнат рефлексорна тахикардия, както и увеличаване на контрактилитета и отношението dp/dt като резултат от вазодилатацията, които биха могли да влошат дисекцията [2, 4]. Съгласно препоръките употребата на бета-блокери през последните десетилетия се увеличава – по данни от Международния регистър на остри аортни дисекции (International Registry on Acute Aortic Dissection – IRAD) тя достига 88% при тип А и съответно 91% тип В аортна дисекция, за сметка на намаляването на употребата на вазодилататори – 7% и 24% съответно при тип А и тип В аортна дисекция [5]. В случай на малперфузия може да се обсъждат малко по-високи прицелни

therapy remains the first-line option for uncomplicated Stanford type B acute aortic syndromes in the absence of high-risk features. In such cases, patients should be closely monitored for signs of malperfusion and/or disease progression, including through follow-up imaging studies [2, 3]. Patient characteristics, comorbidities, the underlying pathology, and the anatomically affected segment determine the need for and choice of treatment [1]; considerations regarding specific treatment modalities are beyond the scope of this review.

OPTIMAL BLOOD PRESSURE CONTROL

In the acute phase of acute aortic syndromes the primary goal is reduction of pulse pressure by lowering systolic arterial blood pressure (SBP) to target values between 100 and 120 mmHg and reducing heart rate (HR) to < 60 beats per minute. The aim is to decrease stress on the aortic wall in order to prevent propagation of the dissection with subsequent rupture or malperfusion [2, 4]. Intravenous beta-blockade is considered first-line therapy, with preferred agents being labetalol (due to its nonselective alpha and beta-blocking activity) and esmolol (due to its ultra-short duration of action, which allows for easy and rapid titration). If these are not available, propranolol or metoprolol may be used instead. Intravenous non-dihydropyridine calcium channel blockers (verapamil and diltiazem) represent an alternative to beta-blockers in patients with absolute contraindications or intolerance. To achieve rapid blood pressure control, the use of intravenous vasodilators such as nitrates (sodium nitroprusside and nitroglycerin) and dihydropyridine calcium channel blockers (nicardipine) is often required. However, these agents must always be administered after initiation of beta-blocker therapy to avoid reflex tachycardia, as well as increased contractility as a result of vasodilation, which could worsen the dissection [2, 4]. In line with current recommendations, the use of beta-blockers has increased over recent decades. Data from IRAD (International Registry of Acute Aortic Dissection) show usage rates of 88% and 91% in type A and type B aortic dissection, respectively, accompanied by a decrease in the use of vasodilators – 7% and 24% in type A and type B aortic dissection, respectively [5]. In cases of malperfusion, slightly higher targets of blood pressure may be considered to maintain organ

стойности на артериалното налягане за поддържане на органна перфузия. При всички пациенти се препоръчва поставяне на артериална линия за инвазивно измерване на артериално налягане, продължително ЕКГ мониториране, проследяване на диурезата, както и наблюдение в интензивно отделение. При постигане на целевите на САН и СЧ и при решение за консервативно поведение след 24-ия час интравенозната антиимпулсна терапия може да се замени с перорален бета-блокатор в комбинация с други антихипертензивни медикаменти при необходимост, ако няма нарушения в гастроинтестиналния пасаж [2]. Не по-малко важен е контролът на болката в острата фаза, тъй като активацията на симпатикуса може да доведе до повишаване на артериалното налягане и СЧ с пропация на разкъсването на аортната стена. Най-често се прилагат интравенозни опиати – може внимателно да се титрира морфин до постигане на облекчаване на болката [1, 2].

Независимо от избора на терапевтичен подход (хирургичен, ендоваскуларен или консервативен), след преминаването на острата фаза основните цели на терапията остават стриктният контрол на артериалното налягане < 120/80 mmHg и СЧ < 60 уд./min, като в това отношение бета-блокаторите са медикаменти на първа линия. Дългодействащите бета-блокери трябва да се предпочитат за редуциране на нежеланите ефекти и подобряване на къмплайънс [4, 6, 7]. Конкретно при пациенти със синдром на Марфан профилактичната бета-блокада с пропранолол забавя скоростта на дилатация на аортния корен и намалява честотата на усложненията [14]. При необходимост от добавяне на друг медикамент за постигане на целевите на артериалното налягане влизат в съображение ACE инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ) [4, 6, 7]. Някои автори дават предимство на АРБ като добавка към бета-блокера поради данни, че забавят скоростта на нарастване на аортните аневризми при синдром на Марфан чрез инхибиране на вътреклетъчните медиатори в сигналната каскада на TGF- β и намаляване на нивата на матриксните металопротеинази (ММР) [1, 8]. ММР имат повишена експресия в хирургично резецирани аортни аневризми и дисекации, което е признак на увеличена протеолиза в сравнение с нормалната аортна тъкан. Тази патологична трансформация играе важна патофизиологична роля, като благоприятства аневризмалната експанзия и увеличава риска за дисекация и руптура [9]. На базата на наличните доказателства практическите насоки за поведение при периферни артериални и аортни заболявания на European Society of Cardiology (ESC) препоръчват терапия с бета-блокатор или АРБ в максимално поносима доза за намаляване на скоростта на нарастване на аортата при синдром на Марфан,

perfusion. In all patients placement of an arterial line for invasive blood pressure monitoring, continuous ECG monitoring, urine output monitoring, and admission to an intensive care unit are recommended. Once target SBP and HR values have been achieved and a conservative management strategy has been decided upon, after the first 24 hours intravenous anti-impulse therapy may be replaced by an oral beta-blocker in combination with other antihypertensive agents if needed, provided there are no disturbances in gastrointestinal transit [2]. Pain control is equally important in the acute phase, as activation of the sympathetic nervous system may lead to increases in blood pressure and heart rate, with propagation of the aortic wall tear. Intravenous opioids are most commonly used; morphine may be carefully titrated until adequate pain relief is achieved [1, 2].

Regardless of the chosen therapeutic approach (surgical, endovascular, or conservative), after the acute phase the main therapeutic goals remain strict control of arterial blood pressure to < 120/80 mmHg and heart rate to < 60 beats per minute, with beta-blockers being first-line agents in this regard. Long-acting beta-blockers should be preferred in order to reduce adverse effects and improve compliance [4, 6, 7]. Specifically in patients with Marfan syndrome, prophylactic beta-blockade with propranolol slows the rate of aortic root dilatation and reduces the incidence of complications [14]. If additional medication is required to achieve blood pressure targets, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and angiotensin receptor blockers (ARBs) should be considered [4, 6, 7]. Some authors favor ARBs in addition to beta-blockers because of data suggesting that they slow the growth rate of aortic aneurysms in Marfan syndrome by inhibiting intracellular mediators in the TGF- β signaling cascade and reducing levels of matrix metalloproteinases (MMPs) [1, 8]. MMPs show increased expression in surgically resected aortic aneurysms and dissections, which is a marker of increased proteolysis compared with normal aortic tissue. This pathological transformation plays an important pathophysiological role by promoting aneurysmal expansion and increasing the risk of dissection and rupture [9]. Based on the available evidence, the practical guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC) recommend treatment with either a beta-blocker or an ARB in maximally tolerated doses to reduce the rate of aortic dilatation in Marfan syndrome. The use of both a beta-blocker and an ARB in maximally tolerated doses should be considered for the same purpose in these patients [2]. However, data from randomized trials demonstrating a

а употребата им в комбинация трябва да се обмисли при тези пациенти [2]. Липсват обаче данни от рандомизирани проучвания, които да доказват намаляване на размера и скоростта на нарастване на спорадичните торакални аортни аневризми [1]. При други генетични синдроми като синдром на Loeys-Dietz и съдов Ehlers-Danlos синдром, които също се свързват с повишен риск за аортни аневризми и спонтанни аортни дисекции и/или руптури, поведението по отношение на медикаментозната терапия е подобно на това при синдрома на Марфан, въпреки че данните от проучвания са оскъдни [1]. Като трета линия антихипертензивна терапия за постигане на оптимален контрол на артериалното налягане трябва да се имат предвид дългодействащите калциеви антагонисти като добавка към бета-блокадата [4, 7].

Липидопонижаваща терапия

Атеросклеротичните заболявания на торакалната аорта със или без дисекация трябва да се разглеждат като рисков еквивалент на коронарната артериална болест и да бъдат лекувани със статини [4]. Този подход се подкрепя от настоящите препоръки [2], въпреки че голяма част от данните, с които разполагаме, са от животински модели и различно големи обсервационни проучвания. Освен че понижават нивата на холестерола, статините могат да забавят скоростта на нарастване на аортните аневризми и честотата на прогресия до дисекация, руптура и смърт [10, 11]. В пилотно проучване сред 1560 пациенти с торакални аортни аневризми употребата на статини и АРБ, както и хроничната обструктивна белодробна болест се свързват с по-ниска честота на нежелани събития, а употребата на статини, АРБ и бета-блокери, както и възрастта – с по-малка вероятност за необходимост от хирургия. При множествен логистичен регресионен анализ единствено статините се асоциират с намаляване на риска за нежелани събития. Протективният им ефект може да се обясни с техните противовъзпалителни свойства и с инхибирането на MMP [11]. Ретроспективно проучване на Allar и съавт. при пациенти, подложени на ендоваскуларно лечение на торакалната аорта (thoracic endovascular aortic repair – TEVAR) сочи значимо по-ниска честота на периперативни усложнения и 5-годишна смъртност при предоперативно лекуваните със статин [12]. Скорошни данни от голям шведски регистър на пациенти с аортна дисекация установяват употреба на статини при 47% в края на първата година и подобрена преживяемост в тази група – HR 0,74 (95% CI 0,63-0,87; $p < 0,001$), като тази положителна асоциация се запазва в подгруповия анализ само за медикаментозно лекуваната подгрупа. Интересно е да се отбележи, че в същия

reduction in size and growth rate of sporadic thoracic aortic aneurysms are lacking [1]. In other genetic syndromes such as Loeys–Dietz syndrome and vascular Ehlers–Danlos syndrome, which are also associated with an increased risk of aortic aneurysms and spontaneous aortic dissections and/or ruptures, the approach to pharmacological therapy is similar to that in Marfan syndrome, although evidence from clinical studies is limited [1]. As third-line antihypertensive therapy to achieve optimal blood pressure control, long-acting calcium channel blockers should be considered as an adjunct to beta-blockade [4, 7].

Lipid-lowering therapy

Atherosclerotic diseases of the thoracic aorta, with or without dissection, should be regarded as a risk equivalent of coronary artery disease and treated with statins [4]. This approach is supported by current guidelines [2], although a substantial proportion of the available evidence derives from animal models and observational studies of varying sample sizes. In addition to lowering cholesterol levels, statins may slow the growth rate of aortic aneurysms and reduce the incidence of progression to dissection, rupture, and death [10, 11]. In a pilot study of 1,560 patients with thoracic aortic aneurysms, the use of statins and ARBs, as well as the presence of chronic obstructive pulmonary disease, were associated with a lower incidence of adverse events, while the use of statins, ARBs, and beta-blockers, as well as age, were associated with a lower likelihood of requiring surgery. In multivariable logistic regression analysis, only statins were associated with a reduction in the risk of adverse events. Their protective effect may be explained by their anti-inflammatory properties and inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) [11]. A retrospective study by Allar et al. in patients undergoing endovascular treatment of the thoracic aorta (TEVAR, thoracic endovascular aortic repair) demonstrated a significantly lower rate of perioperative complications and 5-year mortality among patients who received preoperative statin therapy [12]. Recent data from a large Swedish registry of patients with aortic dissection showed statin use in 47% of patients at the end of the first year and improved survival in this group – hazard ratio (HR) 0.74 (95% CI 0.63–0.87; $p < 0.001$), with this positive association persisting in a subgroup analysis for the medically treated patients only. Interestingly, in the same subgroup analysis, beta-blockers improved prognosis

поданализ бета-блокериите подобряват прогнозата само при хирургично лекуваните пациенти с аортна дисекация – HR 0,58 (95% CI 0,35-0,97; $p = 0,038$). Не се установява връзка между антиагрегантната и антикоагулантната терапия и дългосрочната преживяемост в изследваната кохорта [13].

Противовъзпалителна терапия

Концепцията за прилагане на противовъзпалителна терапия при някои заболявания на аортата се базира на доказаното участие на възпалението и деградацията на колаген в патогенезата на аортните аневризми. Хистопатологични данни сочат, че възпалението е често срещан субстрат при аневризмите на асцендентната аорта. В голяма серия от хирургично резецирани аневризми на асцендентната аорта, публикувана от Leone и сътр., установеният субстрат е дегенеративни промени при 67,5% от случаите, но се докладва и забележително висока честота на атеросклеротични (18,8%) и възпалителни лезии (13,7%) [17]. Аортитът представлява неатеросклеротичен и неинфекциозен възпалителен процес, засягащ мускулния слой на аортата (туника медиа) със или без прилежащата адвентития. Данните относно честотата на възпалителните заболявания на аортата са оскъдни най-вече поради многофакторната им генеза и липсата на единна класификация [15]. Епидемиологични проучвания сочат като най-чести етиологии гигантоклетъчния артериит и артериита на Такаясу [16]. Хистопатологични серии от резецирани аневризми на торакалната асцендентна аорта при пациенти с аортит установяват в над 70% от случаите гигантоклетъчен артериит. Аортитът се асоциира с женски пол, напреднала възраст и по-висока честота на придружаващи сърдечно-съдови рискови фактори [17]. Той обикновено засяга торакалната аорта и води до аневризмална дилатация на аортния корен и/или асцендентната аорта поради възпалена и изтънена аортна стена [18]. Въпреки че могат да настъпят аортна дисекация и руптура, в оздравителната фаза може да се развие масивна фиброза, която действа като протективен фактор [17, 18]. Хирургичното лечение на аортните аневризми в условията на активно възпаление може да има неблагоприятни резултати поради повишената късливост на аортната тъкан [19]. Ето защо терапия на избор в тези случаи са имunosупресивните агенти – високи дози перорални кортикостероиди и/или венозна пулсова стероидна терапия [20]. Болест-модифициращи антиревматични медикаменти се използват като допълнение при избрани пациенти, които са изложени на риск за рецидив, имат нежелани събития от кортикостероидната терапия или се нуждаят от продължителна такава. Метотрексат и тоцилизумаб често се използват в комбинация с кортикостероиди при гигантоклетъчен артериит

only in surgically treated patients with aortic dissection – HR 0.58 (95% CI 0.35-0.97; $p = 0.038$). No association was found between antiplatelet or anticoagulant therapy and long-term survival in the studied cohort [13].

Anti-inflammatory therapy

The rationale behind anti-inflammatory therapy in certain aortic diseases is the well-established role of inflammation and collagen degradation in the pathogenesis of aortic aneurysms. Histopathological data from a series of surgically resected ascending thoracic aortic aneurysms, published by Leone et al, indicate that inflammation is a common substrate, being identified in 13.7% of cases, compared with 67.5% for degenerative changes and 18.8% for atherosclerosis [17]. Aortitis represents a non-atherosclerotic and non-infectious inflammatory process that affects the muscular layer of the aorta (tunica media), with or without involvement of the adjacent adventitia. Data on the prevalence of inflammatory diseases of the aorta are limited, mainly due to their multifactorial nature and the lack of a definitive classification [15]. Epidemiological studies identify giant cell arteritis and Takayasu arteritis as the most common etiologies [16]. Histopathological series of resected thoracic ascending aortic aneurysms in patients with aortitis demonstrate giant cell arteritis in more than 70% of cases. Aortitis is associated with female sex, advanced age, and a higher prevalence of concomitant cardiovascular risk factors [17]. It most commonly affects the thoracic aorta and leads to aneurysmal dilatation of the aortic root and/or ascending aorta due to an inflamed and thinned aortic wall [18]. Although aortic dissection and rupture may occur, during the healing phase massive fibrosis can develop, which acts as a protective factor [17, 18]. Surgical treatment of aortic aneurysms in the setting of active inflammation may be associated with unfavorable outcomes due to the increased fragility of aortic tissue [19]. Therefore, immunosuppressive agents are the treatment of choice in these cases – high-dose oral corticosteroids and/or intravenous pulse steroid therapy [20]. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are used as adjunctive therapy in selected patients who are at risk of relapse, experience adverse effects from corticosteroid therapy, or require prolonged treatment. Methotrexate and tocilizumab are frequently used in combination with corticosteroids in giant cell arteritis and Takayasu arteritis [21-23]. Non-biological disease-modifying

и артериит на Такаясу [21-23]. Небиологичните болест-модифициращи медикаменти като метотрексат, хидроксихлороквин, азатиоприн, сулфаметоксазол и лефлуномид са първа линия терапия, а биологичните болест-модифициращи медикаменти като тоцилизумаб и TNF-инхибитори са втора линия [20]. Началната медикаментозна терапия при активен артериит на Такаясу и гигантоклетъчен артериит потиска про-инфламаторното състояние. Елективното хирургично лечение на торакалните аортни аневризми в тези случаи следва да се осъществява след овладяване на острото възпаление [1].

Подобно на атеросклерозата, и при аортните аневризми е коментирана ролята на персистиращата хламидийна инфекция и потенциалът на ерадиращата терапия. Малки проучвания с курсове рокситромицин установяват гранична полза по отношение прогресията на аортните аневризми, която обаче не беше потвърдена в по-голямо проучване с азитромицин [24, 25]. Интерес предизвиква и тетрациклиновият антибиотик доксициклин, който освен антибиотичните си свойства е демонстрирал намаляване на експресията на MMP и потискане на активността им [26]. Въпреки че доказано намалява съдържанието на MMP в аортната стена и подобрява протеолитичния дисбаланс чрез ефекта си върху нивата на протеазните инхибитори в стената на аневризмата, продължителният прием на доксициклин има несигурен ефект по отношение забавяне на прогресията на аортните аневризми при хора [27]. Обратно на това флуорхинолоните се асоциират с потенциално увеличаване на риска за аортна дисекция и руптура [28].

Противовъзпалителната терапия със селективния инхибитор на IL-1 β канакинумаб, приложен подкожно веднъж месечно в продължение на 12 месеца при пациенти с абдоминална аортна аневризма, също не е доказала полза [29]. Други експериментални таргети са NF κ B, AP-1, Rho-kinase, IL-1, TNF- α , CCL-1, В-клетки, инхибиране на мастоцити, неутрофили, комплемента и оксилпипин, както и имunosупресия [27].

Промяна в начина на живот

Промяната в начина на живот е важна част от поведението при заболявания на аортата. Ограничаването на някои форми на физическа активност е уместно при пациентите с аортна аневризма поради риска от аортна дисекция и руптура. Вдигането на големи тежести и епизодите на високоинтензивно физическо натоварване, които водят до бързо и потенциално пагубно повишаване на артериалното налягане, трябва да се избягват. Освен това е доказана връзка между внезапния емоционален стрес и руптурата на торакална аортна аневризма, вероятно пора-

agents such as methotrexate, hydroxychloroquine, azathioprine, sulfamethoxazole, and leflunomide are considered first-line therapy, whereas biological disease-modifying agents such as tocilizumab and TNF inhibitors are regarded as second-line therapy [20]. Initial pharmacological therapy in active Takayasu arteritis and giant cell arteritis suppresses the pro-inflammatory state. Elective surgical repair of thoracic aortic aneurysms in these cases should be performed after control of the acute inflammatory process has been achieved [1].

Similar to atherosclerosis, the role of persistent chlamydial infection in aortic aneurysms and the potential of eradication therapy have been discussed. Small studies using courses of roxithromycin reported marginal benefit in slowing the progression of aortic aneurysms; however, this effect was not confirmed in a larger study with azithromycin [24, 25].

Of particular interest is the tetracycline antibiotic doxycycline, which, in addition to its antimicrobial properties, has been shown to reduce the expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and suppress their activity [26]. Although it has been demonstrated to decrease MMP content in the aortic wall and improve proteolytic imbalance through its effect on protease inhibitors within the aneurysm wall, long-term doxycycline use has an uncertain effect on slowing the progression of aortic aneurysms in humans [27]. In contrast, fluoroquinolones have been associated with a potential increase in the risk of aortic dissection and rupture [28].

Anti-inflammatory therapy with the selective IL-1 β inhibitor canakinumab, administered subcutaneously once monthly for 12 months in patients with abdominal aortic aneurysm, has failed to demonstrate benefit [29]. Other experimental targets include NF κ B, AP-1, Rho-kinase, IL-1, TNF- α , CCL-1, B cells, inhibition of mast cells, neutrophils, complement and oxilipin, as well as immune suppression [27].

Lifestyle modifications

Lifestyle modification is an important aspect of management in patients with aortic diseases. Limitation of certain forms of physical activity is appropriate in patients with aortic aneurysms due to the risk of aortic dissection and rupture. Heavy weight-lifting and bursts of strenuous exercise, which lead to rapid and potentially harmful increases in blood pressure, should be avoided. In addition, a link has been established between sudden emotional stress and rupture of tho-

ди внезапното покачване на артериалното налягане. Ето защо при рискови пациенти може да се обмисли приложение на седативни медикаменти и това е още една причина за приложение на терапия с бета-блокери – за редуциране на амплитудата на пиковите на артериалното налягане при стрес [30, 31].

Тютюнопушенето е доказан мощен рисков фактор както за атеросклероза, така и за възникване на аортна аневризма и нейната неблагоприятна еволюция в посока на нарастване и настъпване на руптура. Ето защо отказът от тютюнопушене и избягването на пасивното тютюнопушене трябва да бъдат насърчавани при всички пациенти [1]. Голям ретроспективен анализ, включващ 3,1 млн. пациенти, потвърждава значението на добре известните рискови фактори, сред които и тютюнопушенето, за възникването на абдоминална аортна аневризма, като установява положителна корелация с по-голямата давност на тютюнопушенето и по-големия брой изпушени цигари и негативна корелация с отказа от тютюнопушене. Здравословният начин на живот, включващ физическа активност и повишена консумация на ядки, плодове и зеленчуци, също се асоциира с по-нисък риск [32].

Проследяване

Препоръките за проследяване на пациентите с аортни заболявания се различават според началната презентация (остър или хроничен аортен синдром), засегнатата част на аортата, типа предприето лечение (хирургично, ендоваскуларно или консервативно) и наличието на подлежаща патология (синдроми и наследствени заболявания). Като цяло при проследяването на острите аортни синдроми се установява по-висока честота на усложнения и нужда от повторни интервенции.

След оперативно лечение по повод остър аортен синдром серийното проследяване с различни образни методики е фокусирано върху установяването на персистиране/облитерация на фалшивия лумен, дехисценция на анастомозата, прогресираща дилатация на остатъчната нативна аорта (със или без остатъчна дисекция) или инфекция на графта. Най-често използваната методика е компютърната томография, но при необходимост от провеждане на чести контролни изследвания може да се обмисли сърдечен магнитен резонанс за намаляване на радиацията. Като се има предвид честотата на усложненията, изискващи реоперация (около 10%), е разумно пациентите да се проследяват на всеки 6 месеца през първата година, включително с провеждане на ранна ехокардиография (на първия месец) за оценка на функцията на нативната или протезираната аортна клапа. След това се препоръчва ежегодно проследяване до третата година, след което при липса на усложнения веднъж на 2-3 години.

racic aortic aneurysms, likely due to abrupt elevations in blood pressure. Therefore, in high-risk patients, the use of sedative medications may be considered, and this provides an additional rationale for beta-blocker therapy – blunting blood pressure spikes during stress [30, 31].

Cigarette smoking is a well-established major risk factor for both atherosclerosis and the development of aortic aneurysms, as well as for their adverse progression, including enlargement and rupture. Therefore, smoking cessation and avoidance of secondhand smoke should be encouraged in all patients [1]. A large retrospective analysis including 3.1 million patients confirmed the significance of well-known risk factors, including smoking, for the development of abdominal aortic aneurysm. The study demonstrated a positive correlation with longer duration of smoking and a higher number of cigarettes smoked, and a negative correlation with smoking cessation. A healthy lifestyle, including regular physical activity and increased consumption of nuts, fruits, and vegetables, was also associated with a lower risk [32].

Surveillance

Recommendations for follow-up of patients with aortic diseases vary depending on the initial presentation (acute or chronic aortic syndrome), the affected segment of the aorta, the type of treatment undertaken (surgical, endovascular, or conservative), and the presence of underlying pathology (syndromes and hereditary conditions). In general, follow-up of acute aortic syndromes is associated with a higher incidence of complications and a greater need for re-interventions.

After surgical treatment for an acute aortic syndrome, serial follow-up using various imaging modalities focuses on persistence/obliteration of the false lumen, anastomotic dehiscence, progressive dilatation of the residual native aorta (with or without residual dissection), or graft infection. Computed tomography (CT) is the most commonly used modality, but when frequent imaging is required, cardiac magnetic resonance imaging (CMR) may be considered to reduce radiation exposure. Given the frequency of complications requiring reoperation (approximately 10%), it is reasonable to follow patients every six months during the first year, including early echocardiography (at one month) to assess the function of the native or prosthetic aortic valve. Thereafter, annual follow-up is recommended until the third year, and subsequently once every 2-3 years in the absence of complications.

Ендоваскуларното лечение (TEVAR) е свързано с по-висок риск от късни реинтервенции, ето защо се препоръчва провеждане на контролни образни изследвания на 1, 6, 12, 24, 36, 48 и 60 месеца при липса на отклонения и на по-кратки интервали при висок риск. След това проследяването може да става през 2-3 години. Ранна контрола в края на първия месец се препоръчва за изключване на асимптомна ретроградна тип А дисекация, предизвикана от TEVAR. Освен провеждането на образни изследвания клиничното проследяване цели и осигуряване на добро придържане към терапията с постигане на стриктен контрол на артериалното налягане, контрол на сърдечно-съдовите рискови фактори и съвети по отношение на начина на живот и физическата активност.

Медикаментозната терапия като самостоятелен подход се прилага при повечето пациенти с неусложнен остър аортен синдром тип В. В тези случаи при проследяването се следи за хронична аортна дилатация > 55 mm, което е основната индикация за интервенция, както и за възникване на усложнения като малперфузия, неконтролирана хипертония или начеваща руптура. Поведението може да варира при оценен висок риск, подлежащо заболяване на съединителната тъкан или бързо нарастване на диаметъра на аневризмата. При проследяването късните усложнения могат да бъдат предвидени на базата на някои данни от образните изследвания като брой и локализация на наличните разкъсвания на стената на аортата, размери на фалшивия лумен и други. Контролните образни изследвания стандартно се правят на 1, 6 и 12 месеца след изписването и ежегодно след това. Понякога допълнително образно изследване на 3-тия месец може да е полезно за обективизиране на важни промени, настъпващи в подострата фаза, когато дисекиралата аорта все още може да бъде третирана успешно ендоваскуларно чрез TEVAR. Тип В интрамуралните хематоми имат по-благоприятен и предвидим ход от пенетриращите аортни язви по отношение на риска за възникване на дисекация или руптура, затова подходът при тях е както при неусложнените дисекации тип В. При пенетриращите аортни язви проследяването е по-често – на всеки 6 месеца, като в избрани случаи при оценен нисък риск е възможно и проследяване през по-дълги интервали [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболяванията на аортата представляват хетерогенна група от често срещани състояния, изискващи индивидуална преценка и в повечето случаи мултимодален терапевтичен подход. Независимо от развитието на хирургичните и ендоваскуларните техники, медикаментозната терапия остава не-

Endovascular treatment (TEVAR) is associated with a higher risk of late reinterventions; therefore, follow-up imaging is recommended at 1, 6, 12, 24, 36, 48, and 60 months in the absence of abnormalities, with shorter intervals for high-risk patients. Thereafter, follow-up can be performed every 2-3 years. Early imaging at the end of the first month is recommended to exclude asymptomatic retrograde type A dissection induced by TEVAR. In addition to imaging studies, clinical follow-up aims to ensure good adherence to therapy, achieve strict blood pressure control, manage cardiovascular risk factors, and provide guidance regarding lifestyle and physical activity.

Pharmacological therapy as a stand-alone approach is applied in most patients with uncomplicated acute type B aortic syndrome. In these cases, follow-up focuses on monitoring for chronic aortic dilatation > 55 mm, which is the main indication for intervention, as well as for the occurrence of complications such as malperfusion, uncontrolled hypertension, or impending rupture. Management may vary in the presence of high-risk features, underlying connective tissue disorder or rapid aneurysm growth. Late complications can sometimes be predicted by imaging features, such as the number and location of the entry tear(s), the dimensions of the false lumen, and other parameters. Standard follow-up imaging is performed at 1, 6, and 12 months after discharge, and annually thereafter. In some cases, an additional imaging study at 3 months may be useful to objectively assess significant changes occurring during the subacute phase, when the dissected aorta remains successfully amenable to TEVAR. Type B intramural hematomas have a more favourable and predictable course than penetrating aortic ulcers regarding the risk of dissection or rupture, and therefore are managed similarly to uncomplicated type B dissections. For penetrating aortic ulcers, follow-up is more frequent – every 6 months; in selected cases with assessed low risk, longer follow-up intervals may be acceptable [2].

CONCLUSION

Aortic diseases represent a heterogeneous group of common conditions that require individualized assessment and, in most cases, a multimodal therapeutic approach. Despite advances in surgical and endovascular techniques, pharmacological therapy remains

заменя част във всички етапи на лечението. Не по-малко важни за избягването на усложнения са контролът на сърдечносъдовите рискови фактори, промяната в начина на живот и серийното проследяване с различни образни методики.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография/References

1. Saeed M, Malahfi M. Medical management of aortic disease: if they don't need surgery, what do they need? *Methodist DeBakey cardiovasc J* 2023; 19(2): 70-77.
2. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024; 45(36): 3538-3700.
3. Czerny M, Grabenwöger M, Berger T, et al. EACTS/STS Guidelines for Diagnosing and Treating Acute and Chronic Syndromes of the Aortic Organ. *Ann Thorac Surg* 2024; 118(1): 5-115.
4. Bossone E, LaBounty TM, Eagle KA. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. *Eur Heart J* 2018; 39: 739-49d.
5. Pape L, Awais M, Woznicki EM, et al. Presentation, diagnosis, and outcomes of acute aortic dissection: 17-year trends from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 350-358.
6. Genoni M, Paul M, Jenni R, et al. Chronic beta-blocker therapy improves outcome and reduces treatment costs in chronic type B aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 606-610.
7. Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, et al. Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection (from the International Registry of Acute Aortic Dissection [IRAD]). *Am J Cardiol* 2012; 109: 122-127.
8. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358(26): 2787-2795.
9. Koullias GJ, Ravichandran P, Korkolis DP, et al. Increased tissue microarray matrix metalloproteinase expression favors proteolysis in thoracic aortic aneurysms and dissections. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(6): 2106-2110; discussion 2110-2111.
10. Jovin IS, Duggal M, Ebisu K, et al. Comparison of the effect on long-term outcomes in patients with thoracic aortic aneurysms of taking versus not taking a statin drug. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1050-1054.
11. Stein LH, Berger J, Tranquilli M, et al. Effect of statin drugs on thoracic aortic aneurysms. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1240-1245.
12. Allar BG, Swerdlow NJ, de Guerre LEVM, et al. Preoperative statin therapy is associated with higher 5-year survival after thoracic endovascular aortic repair. *J Vasc Surg* 2021; 74(6): 1996-2005.
13. Smedberg C, Hultgren R, Leander K, et al. Pharmacological treatment in patients with aortic dissection. *Open Heart* 2022; 9(2): e002082.
14. Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al. Progression of aortic dilation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330(19): 1335-1341.
15. Svensson LG, Arafat A, Roselli EE, et al. Inflammatory disease of the aorta: patterns and classification of giant cell aortitis, Takayasu arteritis, and nonsyndromic aortitis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149(2 Suppl): S170-175.

a mandatory component at all stages of treatment. Equally important for preventing complications are the control of cardiovascular risk factors, lifestyle modifications, and serial surveillance using various imaging modalities.

No conflict of interest was declared

16. Gornik HL, Creager MA. Aortitis. *Circulation* 2008; 117(23): 3039-3051.
17. Leone O, Corsini A, Pacini D, et al. The complex interplay among atherosclerosis, inflammation, and degeneration in ascending thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 160(6): 1434-1443.e6.
18. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med* 1995; 122(7): 502-507.
19. Pacini D, Leone O, Turci S, et al. Incidence, etiology, histologic findings, and course of thoracic inflammatory aortopathies. *Ann Thorac Surg* 2008; 86(5): 1518-1523.
20. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(1): 19-30.
21. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(5): 1309-1318.
22. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2017; 377(4): 317-328.
23. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, et al. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134(2): 106-114.
24. Vammen S, Lindholt JS, Ostergaard L, et al. Randomized double-blind controlled trial of roxithromycin for prevention of abdominal aortic aneurysm expansion. *Br J Surg* 2001; 88: 1066-1072.
25. Karlsson L, Gnarp J, Bergqvist D, et al. The effect of azithromycin and Chlamydia pneumonia infection on expansion of small abdominal aortic aneurysms—a prospective randomized double-blind trial. *J Vasc Surg* 2009; 50: 23–29.
26. Hanemaaijer R, Visser H, Koolwijk P, et al. Inhibition of MMP synthesis by doxycycline and chemically modified tetracyclines (CMTs) in human endothelial cells. *Adv Dent Res* 1998; 12: 114–118.
27. Lindeman JH, Matsumura JS. Pharmacologic management of aneurysms. *Circ Res* 2019; 124(4): 631-646.
28. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018; 360: k678.
29. Novartis. ACZ885 for the Treatment of Abdominal Aortic Aneurysm (AAA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02007252>.
30. Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(9): 841-857.
31. Hatzaras IS, Bible JE, Koullias GJ, et al. Role of exertion or emotion as inciting events for acute aortic dissection. *Am J Cardiol* 2007; 100(9): 1470-1472.
32. Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, et al. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg* 2010; 52(3): 539-548.