



Farmakoterapia v stabilizácii / regresii rastu dilatovanej abdominálnej aorty

Autori:



doc. MUDr. **Juraj Maďarič**, PhD., MPH.
Klinika angiológie LFUK a NÚSCH, a.s., Bratislava

Ako uvádzajú najnovšie odporúčania European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 je konzervatívny manažment aneuryziem abdominálnej aorty (AAA) v súčasnosti zameraný na redukciu kardio-vaskulárneho rizika, čiže na protidoštičkovú, statínovú a antihypertenznú terapiu, nie však na redukciu samotného rastu AAA. Endovaskulárna liečba (EVAR), alebo chirurgické operačné riešenie, sú podľa súčasných odporúčaní rezervované pre symptomatických pacientov, alebo pre asymptomatických mužov s priečnym diametrom AAA >55mm, resp. pre ženy s diametrom >50mm a pre pacientov s rýchlo rastúcou AAA (≥ 10 mm/rok) (1). Menšie aneuryzmy majú byť dôsledne sledované pomocou ultrasonografie (USG) a ESVS odporúčania uvádzajú len abstinenciu fajčenia, ako silné odporúčanie v triede IB ako prostriedok na redukciu rastu a zníženie rizika ruptúry AAA. **Iná potvrdená liečba, ktorá by u týchto pacientov viedla k spomaleniu progresie rastu aneuryzmy nie je v súčasnosti k dispozícii.**

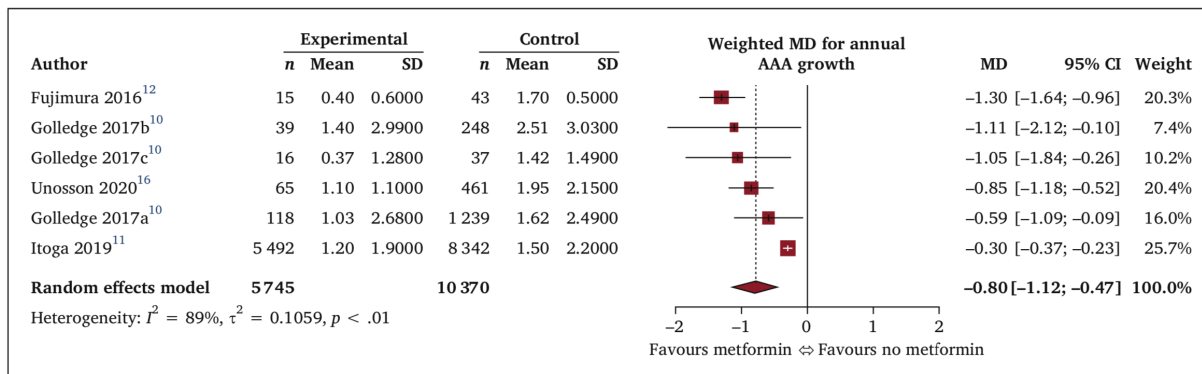
Metformin

Viaceré retrospektívne štúdie poukázali na nižší výskyt AAA u pacientov s diabetes mellitus (DM). Tieto zistenia otvárali otázku protektívneho vplyvu DM na samotný vznik dilatácie aorty. Najnovšie sledovania však naznačujú, že za aspoň časťou tohto pozitívneho efektu spomalenia progresie AAA môže stať roky bezpečne využívané biguanidové antidiabetikum metformin. Koncom minulého roku bola na vaskulárnom intervenčnom VEITH sympóziu v New Yorku ohlásená plánovaná realizácia prospektívnej randomizovanej, placebo kontrolovanej štúdie LIMIT, ktorá má za cieľ sledovať vplyv liečby metforminom na prevenciu progresie dilatácie existujúcich AAA u pacientov bez DM.

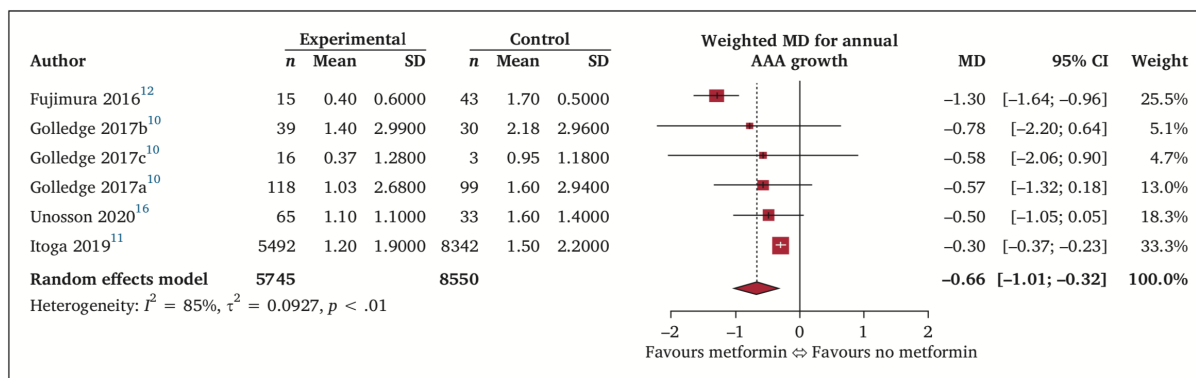
Autori štúdie LIMIT nadväzujú na predchádzajúce, väčšinou retrospektívne sledovania. V meta-analýze 8 takýchto štúdií, u viac ako 35.000 pacientov liečených metforminom a 118.000 pacientov bez metforminu publikovanej v *European Journal of Vascular and Endovascular*

Surgery v roku 2021, bola liečba metforminom spojená s klinicky a štatisticky významnou redukciou rastu AAA (0.9 vs 1.8mm/rok, 95%CI 0.5-1.1; $p < 0.01$), ako aj s redukciou klinických príhod spojených s AAA (RR 0.6, 95%CI 0.4-0.9, $p = 0.028$). Graf č.1 znázorňuje významne nižší ročný nárast diametra AAA u pacientov liečených metforminom v porovnaní s pacientami neužívajúcimi metformin v jednotlivých štúdiách (Graf 1). Graf 2 ukazuje, že významný vplyv metforminu na redukciu diametra AAA je prítomný aj pri zameraní sa výlučne na pacientov s diabetes mellitus (Graf 2). (2)

Graf č.1: Ročný nárast diametra AAA u pacientov liečených metforminom (2)



Graf č.2: Ročný nárast diametra AAA u diabetikov liečených metforminom (2)



Tento rok publikovaná prospektívna štúdia **UK Aneurysm Growth Study (UKAGS)** testovala vzťah medzi kardio-metabolickou liečbou a rastom AAA s diametrom >30mm. Na skupine 3670 pacientov (priemerný vek 69.5 roka) autori zistili rast AAA 1.75mm/rok, pričom multivariačná analýza poukázala na fajčenie ($p = 0.00003$) a na použitie antiagregancií ($p = 0.00018$), ako na faktory spojené s rýchlejším rastom AAA. Naopak **metformin bol významne spojený s pomalším rastom AAA ($p = 0.00019$)**, podobne ako antagonisty ATII receptorov ($p = 0.00255$) a tiazidové diuretiká ($p = 0.00078$) nezávisle od dosiahnutých cieľových hodnôt krvného tlaku (3).

Možné mechanizmy účinku metforminu

Metformin je široko používané biguanidové antidiabetikum na liečbu DM 2.typu s nie presne definovaným bunkovým mechanizmom účinku. Jeho **hypoglykemický efekt** je výsledkom poklesu hepatálnej produkcie glukózy a zvýšenej glukózovej využitia.

- **Protizápalové účinky:** V animálnych štúdiách metformín aktivoval AMP aktivovaný proteín kinázu (AMPK), ktorá je hlavným bunkovým regulátorom lipidového a glukózového metabolizmu, s následnou redukciou aortálneho zápalu, **inhibíciou extracelulárneho remodelingu a modifikáciou fenotypu hladkých svalových buniek cievnej steny** vedúceho k redukcii aortálnej expanzie (4). Protizápalový efekt metformínu bol sledovaný aj v humánnych štúdiách (5). Metformín inhibuje aktiváciu jadrového faktora kappa B (NF- κ B) a znižuje produkciu prozápalového faktora alfa (TNF- α) a interleukínu-6 (IL-6). Tým, že tlmí zápalovú reakciu v stene aorty, môže zmierniť chronický zápal spojený s vývojom a progresiou AAA.
- Nedávna experimentálna štúdia ukázala aj možný efekt metformínu na **inhibíciu rastu AAA cestou aktivácie signálnej dráhy AMPK/mTOR** (6).
- **Antifibrotické účinky:** Metformín znižuje fibrózu inhibíciou signálnej dráhy pretransformujúceho rastového faktora-beta (TGF- β), čím sa redukuje deponovanie kolagénu a remodelácia extracelulárnej matrix. Tento antifibrotický účinok môže pomôcť predchádzať patologickej remodelácii steny aorty charakteristickej pre AAA.
- **Antiaterosklerotické účinky:** Metformín zlepšuje endotelovú funkciu, zvyšuje dostupnosť oxidu dusnatého (NO) a znižuje oxidačný stres, čím taktiež môže metformín nepriamo prispievať k stabilizácii AAA.

Koncept účinnosti metformínu v spomalení progresie rastu AAA je veľmi aktuálnou témou a očakávané randomizované štúdie budú nevyhnutné pre ďalšiu prax. Ak sa preukáže účinnosť metformínu v spomalení rastu dilatovanej brušnej aorty, možno uvažovať aj o jeho využití v sekundárnej prevencii po EVAR s cieľom redukcii ďalšej progresie vaku aneuryzmy, resp. v indukcii jeho účinnejšej regresie, v prevencii vzniku endoleakov, resp. potreby reintervencií. Napokon možno spomenúť, že v súčasnosti popularita metformínu rastie predovšetkým v spojitosti s jeho skúmaným pozitívnym vplyvom na celkové dlhodobé prežívanie človeka, bez ohľadu na prítomnosť diabetes mellitus.

Statíny

Statíny sú tradične vnímané ako možná farmakoterapia v prevencii progresie rastu AAA, avšak ich úloha v tejto indikácii nie je jednoznačne potvrdená, keďže možná spojitosť ich užívania s redukciiu progresie AAA a ruptúra vychádza z observačných dát (7).

Statíny však majú svoje pevné miesto v kardiovaskulárnej prevencii. **Pacienti s AAA majú 2-3 násobne zvýšené riziko kardiovaskulárnej mortality**, preto má byť farmakoterapia tejto skupiny pacientov zameraná na celkový manažment kardiovaskulárneho rizika kam u pacientov s potvrdeným aterosklerotickým kardio-vaskulárnym ochorením patrí popri abstinencii fajčenia a režimových opatrení aj antiagregačná liečba, redukcia LDL cholesterolu pomocou statínov a dobrá kontrola krvného tlaku (8).

Preto treba na záver zdôrazniť, že skriningové programy zamerané na skorý záchyt pacientov s AAA, a to najmä v populáciách s vysokou frekvenciou abúzu nikotínu, akou je aj tá naša, je nutné vnímať nielen ako cestu k včasnej diagnostike pacientov indikovaných na radikálne

riešenie, ale možno ešte významnejšie ako jednu z ciest uplatnenia dôsledných opatrení kardio-vaskulárnej prevencie v tejto rizikovej populácii.

Záver

V súčasnosti najúčinnjším a objektívne potvrdeným spôsobom redukcie expanzie AAA je abstinencia fajčenia. Viaceré prebiehajúce štúdie overujú efekt farmakoterapie. Metformin sa javí ako najslubnejšia molekula, ktorú v tejto indikácii možno očakávať. Súčasne však má byť farmakoterapia pacientov s AAA zameraná na celkový manažment kardiovaskulárneho rizika, ktoré je v tejto skupine pacientov výrazne zvýšené.

Skríning presne zadefinovanej rizikovej populácie by bol cestou k adresnému a účinnému uplatneniu týchto postupov.

Literatúra

1. Wanhainen A, Van Herzele I, Bastos Goncalves F, Bellmunt Montoya S, Berard X, Boyle JR, D'Oria M, Prendes CF, Karkos CD, Kazimierczak A, Koelemay MJW, Kölbl T, Mani K, Melissano G, Powell JT, Trimarchi S, Tsilimparis N; ESVS Guidelines Committee; Antoniou GA, Björck M, Coscas R, Dias NV, Kolh P, Lepidi S, Mees BME, Resch TA, Ricco JB, Tulamo R, Twine CP; Document Reviewers; Branzan D, Cheng SWK, Dalman RL, Dick F, Golledge J, Haulon S, van Herwaarden JA, Ilic NS, Jawien A, Mastracci TM, Oderich GS, Verzini F, Yeung KK. Editor's Choice -- European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-Iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2024;67:192-331.
2. Thanigaimani S, Singh TP, Unosson J, Phie J, Moxon J, Wanhainen A, Golledge J. Editor's Choice - Association Between Metformin Prescription and Abdominal Aortic Aneurysm Growth and Clinical Events: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62:747-756.
3. Gellatly C, Sweeting M, Emin A, Katsogridakis E, Finch S, Saratzis A, Bown MJ; UKAGS Investigators and Collaborators. Influence of cardiometabolic medications on abdominal aortic aneurysm growth in the UK Aneurysm Growth Study: metformin and angiotensin-converting enzyme inhibitors associated with slower aneurysm growth. *Br J Surg.* 2024;111:znad375.
4. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteath C, Beall C, et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of dia- betes status. *Circulat Res* 2016;119:652e65.
5. Unosson J, Wågsäter D, Bjarnegård N, De Basso R, Welander M, Mani K, et al. Metformin prescription associated with reduced abdominal aortic aneurysm growth rate and reduced chemokine expression in a swedish cohort. *Ann Vasc Surg* 2021;70:425e33
6. He J, Li N, Fan Y, Zhao X, Liu C, Hu X. Metformin inhibits abdominal aortic aneurysm formation through the activation of the AMPK/mTOR signaling pathway. *J Vasc Res* 2021;1e11.
7. Xiong X, Wu Z, Qin X, Huang Q, Wang X, Qin J, et al. Meta- analysis suggests statins reduce mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2022;75:356e62
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:5e115.