

Tratamiento farmacológico de aneurismas de la aorta abdominal

AUTORA: ISKRA GISSEL CAMARILLO SILERIO • Correo: 102camarillo@gmail.com

Resumen

El aneurisma aórtico abdominal (AAA) es una dilatación progresiva localizada en la aorta abdominal, que se asocia a una elevada tasa de mortalidad. Su fisiopatología es compleja, pues implica múltiples mecanismos que culminan en una destrucción de la capa media de la aorta, pérdida de fibras de colágeno y un infiltrado inflamatorio que agrava aún más el proceso. Es necesario el desarrollo de un tratamiento farmacológico que demuestre la prevención de la expansión y, por lo tanto, la ruptura del AAA. Actualmente existen algunos medicamentos que han mostrado ser beneficiosos; sin embargo, no hay suficiente evidencia que pruebe su efectividad. La investigación sobre los mecanismos moleculares de la fisiopatología ha permitido el desarrollo de novedosos fármacos con resultados prometedores en modelos animales, pero todavía es necesario ampliar la investigación acerca de estos nuevos blancos terapéuticos.

Palabras clave: aneurisma; inflamación; elastasas; estatinas.

Abstract

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a progressive dilation located in the abdominal aorta that is associated with a high mortality rate. The pathophysiology is complex because it involves mechanisms that culminate in a destruction of the middle layer from the aorta, loss of collagen fibers, and an inflammatory infiltrate that further aggravates the process. It is necessary to develop a pharmacological treatment that demonstrates prevention of the expansion and, therefore, the rupture of the AAA. Currently, there are some drugs which have shown to be beneficial; however, there is not enough evidence to prove their effectiveness. Research on the molecular mechanisms of its pathophysiology has allowed the development of novel drugs with promising results in animal models; however, it is necessary to expand research on these new therapeutic targets.

Keywords: aneurysm; inflammation; elastases; statins.

INTRODUCCIÓN

El aneurisma aórtico abdominal (AAA) se define como una dilatación (diámetro anteroposterior o transversal > 3 cm) localizada en la aorta abdominal. Esta dilatación anormal envuelve las tres capas de la pared vascular: íntima, media y adventicia [1, 2]. Existen múltiples factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de esta patología, como edad, género masculino, raza blanca, tabaquismo, historia familiar de AAA y padecer enfermedades concomitantes, como hipertensión arterial y enfermedad arterial periférica [3].

La prevalencia de la enfermedad varía considerablemente de una población a otra. En países donde se tienen programas de cribado, se ha estimado que se presenta en 1 %-2 % de los hombres mayores de 65 años de edad y en 0.5 % de las mujeres mayores de 70 años. Sobre la mortalidad, se conoce que en Estados



Unidos durante la década pasada la ruptura del AAA representó la decimosegunda causa de muerte en personas mayores de 55 años [1].

A través del análisis histológico, se ha logrado conocer acerca de la patogenia del AAA. Un hallazgo constante en la pared del vaso es la destrucción de la capa media y pérdida de la arquitectura de las fibras de colágeno, las cuales son reemplazadas por matriz extracelular (MCE), lo que da como resultado un tejido poco elástico y débil que predispone la dilatación progresiva de la pared [4]. Las elastinas y metaloproteinasas (MMP) son algunos de los factores bioquímicos participantes, así como también macrófagos y citocinas, lo cual sugiere que la inflamación es un componente partícipe en la fisiopatología [2].

Aunque en los últimos años, se han logrado múltiples avances en las técnicas de imagen y el manejo quirúrgico, el AAA aún representa una importante causa de muerte en México. El tratamiento quirúrgico es el manejo ideal para los pacientes portadores de un AAA mayor de 5.5 cm en ausencia de comorbilidad significativa. Sin embargo, se ha establecido que el riesgo de ruptura en los AAA < 4 cm es bajo, por lo que es seguro mantener un monitoreo. En estos pacientes o en aquellos donde no es posible costear el manejo quirúrgico, resultaría conveniente brindar un tratamiento farmacológico que retrase su progresión [3, 5].

Con el estudio de los factores asociados y la etiopatogenia de la enfermedad, se han encontrado posibles blancos para el desarrollo de un tratamiento farmacológico efectivo; sin embargo, la evidencia acerca de estos es limitada y de mala calidad, por lo que resulta conveniente efectuar una investigación profunda sobre los múltiples mecanismos implicados en su desarrollo [6]. En este artículo se presentan datos actualizados acerca de los tratamientos farmacológicos que han sido estudiados en ensayos

clínicos y otras potenciales estrategias terapéuticas exploradas en modelos animales.

DESARROLLO

1. Actualización del tratamiento farmacológico para el AAA

Estatinas

Se trata de fármacos que han sido utilizados desde hace treinta años para el manejo de enfermedades cardiovasculares, pues al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa disminuye la biosíntesis de colesterol [7]. La influencia de las estatinas en el AAA es múltiple, pues promueve la supresión de la inflamación y la remodelación de la matriz extracelular, además de su capacidad hipolipemiente. En un reciente estudio, se comprobó que, además de estos mecanismos, la atorvastatina podría reducir el estrés del retículo endoplásmico de la célula y la respuesta inflamatoria involucrada en la formación de AAA inducida por angiotensina II (Ang-II) [8].

En muestras de AAA humanas, la administración de estatinas deprimió en gran medida la inflamación de la pared vascular. Se dice que este efecto es producto de la disminución de la actividad del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B) y citocinas como la IL-6 y proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1). En diversos modelos animales, se ha comprobado que el uso de estatinas influye en el retraso de la expansión del AAA [9].

En seres humanos, se han llevado a cabo diversos estudios en donde se han comprobado los beneficios de las estatinas en los pacientes con AAA [10]. En un reciente metaanálisis, se demostró que existe una asociación entre el uso de estatinas y la reducción del crecimiento, riesgo de ruptura y tasa de mortalidad perioperatoria [11]. Por lo tanto, la evidencia disponible sugiere que las estatinas deberían ser recomendadas para pacientes con AAA.



Macrólidos y tetraciclinas

Existen estudios que demuestran una asociación entre el AAA y la infección de *Chlamydia pneumoniae*, debido al hallazgo de anticuerpos en el suero de pacientes con esta patología [12]. Los macrólidos y tetraciclinas son medicamentos que han evidenciado influencia en la progresión del AAA. El análogo de tetraciclina, doxiciclina, aparte de su efecto antibiótico contra microorganismos como *C. pneumoniae*, se ha visto que reduce la actividad de MMP, por lo que se utiliza como tratamiento antiinflamatorio en diversas enfermedades inflamatorias [13].

En un estudio de casos y controles donde se probó un curso de doxiciclina 150 mg al día por 3 meses, se reportó una reducción del crecimiento en los pacientes que siguieron este régimen en comparación con el grupo placebo [14]. Sin embargo, en un estudio más grande donde se evaluó el tratamiento de doxiciclina 100 mg al día durante 18 meses, no hubo diferencias entre ambos grupos [15]. Un metaanálisis en donde se probó la efectividad de estos fármacos, sugiere que los antibióticos no retrasan el desarrollo ni evitan las rupturas [16]. Considerando que los resultados en estos ensayos clínicos son discrepantes es difícil sustraer conclusiones sobre el papel de los antibióticos en el AAA.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II)

Se ha demostrado que el sistema renina-angiotensina juega un papel importante en la fisiopatología del AAA. En modelos animales en donde se induce la activación de este sistema, se observó una acumulación progresiva de leucocitos, degradación de MCE y trombos. Por consiguiente, la inhibición de esta enzima podría ser un posible mecanismo para lograr el retraso de expansión aórtica [17].

A pesar de la efectividad de estos medicamentos sobre el sistema renina-angiotensina, en diversos estudios no se ha demostrado ningún efecto en

el crecimiento o tasa de ruptura. Incluso, la administración de esos fármacos podría incrementar la mortalidad en un periodo de treinta días posterior a la cirugía electiva abierta [18].

En un reciente ensayo clínico, 224 pacientes fueron asignados al azar en tres grupos, quienes se trataron con perindopril arginina 10 mg, amlodipino 5 mg o placebo y se dio un seguimiento de 2 años. Se encontró que la administración de perindopril no pudo prevenir significativamente la dilatación de AAA pequeños, a pesar del hecho de que la presión arterial fue menor en este grupo [19]. Se demuestra que los IECA y los ARA-II no ofrecen una protección significativa; por tanto, en las guías de práctica clínica contemporánea para el tratamiento médico de los AAA, estas dos clases de inhibidores del sistema renina-angiotensina han recibido una recomendación débil y un bajo nivel de evidencia [20].

Corticosteroides

Estos medicamentos han sido de utilidad para el manejo de aneurismas inflamatorios. Se conoce que tienen una amplia gama de mecanismos por los cuales inhiben la inflamación. Algunos de ellos lo logran a través de la inhibición de la secreción de citocinas inflamatorias, como las IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos-Macrófagos (GM-CSF) [6, 21]. Sin embargo, actualmente no existe un esquema terapéutico para tratar este tipo de aneurismas.

Se ha encontrado que el uso de esteroides promueve la aterosclerosis, debido al efecto que genera en el metabolismo de la glucosa y lípidos, generando intolerancia a la glucosa y dislipidemia [22]. En un reciente estudio de cohorte donde se identificaron los factores de riesgo asociados al AAA, se encontró que los corticosteroides son un factor de riesgo para su desarrollo, por lo que su uso debe limitarse y, en el caso de enfermedades autoinmunitarias, ser cauteloso con su administración [23].

Estabilizadores de mastocitos

Las células mastoides forman parte de la defensa inmunitaria innata, las cuales se caracterizan por poseer gránulos secretores que contienen una variedad de moléculas, como proteoglicanos, histamina, cisteinil, catepsinas, proteasas y un amplio espectro de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. En el sistema cardiovascular, también cumplen funciones importantes, pues participan en la angiogénesis y la generación local de la hormona vasoconstrictora Ang-II. Sin embargo, también se han asociado a determinadas patologías cardiovasculares, como el AAA, infarto agudo de miocardio y aterosclerosis [24].

En diversos estudios, se ha visto el rol de estas células en la fisiopatología del AAA, pues, al liberar citocinas, como las IL-1 β , IL-6, Factor de Necrosis Tumoral-Alfa (TNF- α), interferón-gamma (IFN- γ), Factor de Crecimiento Transformante-Beta (TFG- β) y osteopontina (OPN), se induce la actividad de la MMP, dando como resultado la degradación de la matriz extracelular y cambios fenotípicos en las células del músculo [25].

El pemirolast es un fármaco estabilizador de mastocitos utilizado para el manejo de enfermedades alérgicas. En un ensayo clínico, se evaluó el efecto de este medicamento a distintas dosis en pacientes con AAA de tamaño medio (39-49 mm). Sin embargo, los pacientes tratados con 10, 25 y 40 mg de pemirolast y los que recibieron placebo tuvieron una tasa de crecimiento similar [26].

Antiplaquetarios

Aproximadamente del 70 % al 80 % de los pacientes con AAA desarrollan un trombo intramural, el cual está en permanente interacción con la sangre circulante. Estudios señalan que este trombo es un determinante de la integridad y el crecimiento del AAA, debido a que la acumulación y activación plaquetaria en el borde luminal del trombo induce a la secreción de MMP y a una variedad de moléculas trombóticas e inflamatorias. Con estos nuevos co-

nocimientos sobre el papel de la activación plaquetaria en la patogénesis de AAA, el uso de los fármacos antiplaquetarios ha sido considerado [27].

En investigaciones realizadas en modelos animales, se ha encontrado que la inhibición de plaquetas con aspirina y clopidogrel reduce el riesgo de ruptura de los AAA [28, 29]. Sin embargo, otros estudios han mostrado resultados desfavorables. En un estudio reciente en donde se evaluó el efecto del ticagrelor 90 mg 2 veces al día por 1 año, se encontró que la inhibición plaquetaria de este medicamento no se asoció con una reducción en el crecimiento de aneurismas de tamaño pequeño [30].

Debido a que existen pocos ensayos clínicos de calidad es necesario ampliar la investigación acerca de estos fármacos en los pacientes con AAA. También es importante el desarrollo de nuevos antiplaquetarios, pues es probable que sea necesario identificar otros objetivos para modular el crecimiento y la ruptura del aneurisma, aparte de los inhibidores de ciclooxigenasas y antagonistas de los receptores p2Y₁₂ [27].

2. Potencial terapia médica para el AAA

Los fármacos que serán descritos a continuación han sido estudiados exclusivamente en modelos animales; sin embargo, han mostrado resultados prometedores, por lo que en un futuro podrían iniciarse ensayos clínicos aleatorizados que evalúen sus beneficios en los seres humanos.

Modelos animales del AAA

Se han desarrollado una variedad de técnicas para inducir aneurismas experimentales en diversas especies, que incluyen manipulaciones físicas, químicas y genéticas. Las primeras investigaciones clínicas sugirieron que en las etapas iniciales en la fisiopatología del AAA, se involucra la elastólisis de la capa media. Desde hace algunos años, la infusión de ciertas sustancias, como la elastasa y el cloruro de calcio, se empezó a utilizar para la investigación de la pa-



tología. Una de las sustancias más empleadas es la Ang-II [31].

La infusión subcutánea del octapéptido Ang-II ha demostrado que promueve la formación de aneurismas en ratones. La infusión de Ang-II en cepas de ratón hiperlipidémicas, como las deficientes en el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR - / -) o la apolipoproteína E (ApoE - / -), parecen exacerbar una disposición preexistente para la formación de aneurismas pequeños. Las características patológicas de los aneurismas resultantes de estos experimentos incluyen la degradación de la capa media, la dilatación de la luz y la presencia de un trombo intramural. Todos estos hallazgos han sido encontrados en el análisis histológico de AAA humanos [32].

Inhibición del NF- κ B

A través del estudio con modelos murinos tratados con Ang-II, se observó que el NF- κ B es un componente en la fisiopatología del AAA, pues controla la transcripción génica de agentes inflamatorios, como citocinas quimiotácticas, moléculas de adhesión intercelular y citocinas activadoras. En un estudio, se observó que al bloquear la expresión del NF- κ B, se disminuyó la producción de citocinas aórticas y la acumulación de monocitos/macrófagos en la pared vascular [33].

La apigenina es un polifenol que ha demostrado poseer múltiples beneficios, pues tiene efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Sus propiedades antiinflamatorias se deben a la inhibición en la vía del NF- κ B. En un reciente estudio donde se utilizaron modelos murinos tratados con apigenina a una dosis de 80 mg/kg, se reducía la dilatación de la aorta. Al analizar el tejido, se observó que la estructura de la pared vascular estaba preservada y la inflamación, atenuada [34].

IL-10

Es una citocina que suprime y termina las respuestas inflamatorias. En experimentos se ha visto que su infusión puede prevenir la secreción de citocinas inflamatorias y regular la diferenciación y proliferación de células T, células B y células NK. Debido a esta capacidad antiinflamatoria ha sido utilizada ampliamente para tratar enfermedades inflamatorias del intestino, como la colitis ulcerosa crónica [35].

En un estudio se utilizó IL-10 para tratar modelos AAA de conejo y se observó que la IL-10 promovió la proliferación y transformación fenotípica de las células musculares lisas del AAA, inhibió la degradación de las células musculares lisas y la rotura de fibras elásticas, redujo la velocidad de la disminución del número de músculo liso y el número de capas, y, por tanto, podría retrasar el desarrollo de aneurismas [36].

Bloqueo de IgE

El aumento de la IgE en plasma y tejido actúa como un importante estímulo proinflamatorio para activar no solo mastocitos, sino también células T CD4, células T CD8 y macrófagos. Los neutrófilos son células que expresan el Fc ϵ R1. En diversos estudios se ha señalado que la unión de IgE a este receptor afecta la supervivencia y secreción de citocinas que son fundamentales para el desarrollo de enfermedades alérgicas [37]. Actualmente se sabe que este estado proinflamatorio influye en el desarrollo de alergias; sin embargo, también es factor de riesgo para otras enfermedades, por ejemplo, el AAA [38].

Recientemente, en un estudio se demostró que la IgE es fundamental para el reclutamiento y activación de mastocitos, macrófagos, células T y neutrófilos en ratones con AAA suprarrenales e infrarrenales; además, la deficiencia de IgE protege a los ratones del desarrollo de AAA. Por tanto, el diseño de estrategias encaminadas a disminuir la expresión de IgE podría proporcionar enfoques terapéuticos para mitigar su formación y progresión [38].



Anticuerpos anti-Lcn2

La lipocalina-2 (Lcn2) es una proteína producida y secretada por neutrófilos y, en menor cantidad, por hepatocitos, células tubulares renales y células musculares lisas de los vasos. Tiene importantes funciones en la defensa contra infecciones; sin embargo, recientemente se ha demostrado su relación con enfermedades cardiovasculares [39].

En un estudio se encontró que la Lcn2 está involucrada en la patogénesis del AAA al modular la infiltración de neutrófilos. Además, se observó que el anticuerpo anti-Lcn2 disminuye el desarrollo de AAA experimental en ratones, lo que sugiere su utilidad como estrategia terapéutica potencial para la prevención de la progresión de AAA en seres humanos [40].

Resolvinas

Son una familia de mediadores endógenos derivados de precursores de ácidos grasos poliinsaturados. Las resolvinas de la serie D (RvD1-RvD6) provienen del ácido docosahexaenoico (DHA) y son sintetizadas por leucocitos y células endoteliales durante la resolución de la inflamación. Dentro de sus funciones, se encuentra la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias y la disminución en el tráfico e infiltración de leucocitos; por ello, sus efectos han sido estudiados en ciertas enfermedades, como la hiperplasia neointimal, obesidad, peritonitis, colitis y aterosclerosis [41].

En modelos animales tratados con RvD2, se observó una menor dilatación aórtica en comparación con el grupo que no la recibió. En el análisis histológico, se observó una menor degradación de elastina e infiltración de macrófagos. Este efecto se debe a las propiedades antiinflamatorias, pues se encontró que al administrar la resolvina existe un decremento de citoquinas proinflamatorias, como la IL-1b y MCP-1. Por tanto, las resolvinas de la serie D son un candidato novedoso para el tratamiento no quirúrgico

del AAA, pero se necesita más investigación acerca de sus efectos en seres humanos [42].

Inhibidores del Factor Inducible por Hipoxia Proteica 1 α (HIF-1 α)

El Factor Inducible por Hipoxia Proteica 1 α (HIF-1 α), se acumula en el citoplasma en condiciones hipóxicas y se trasloca al núcleo para formar un heterodímero con el HIF-1b, creando así un Factor de Transcripción Activo. Se ha asociado en la patogénesis de la aterosclerosis y la hipertensión pulmonar. En la fisiopatología del AAA, se ha visto implicado en el aumento de la expresión de MMP-2 y MMP-9, lo cual promueve el desarrollo y expansión del aneurisma [43].

En modelos animales se ha estudiado el efecto de la inhibición del HIF-1 α . En un estudio se encontró que al utilizar moduladores, como la digoxina y la 2-methoxyestradiol (2ME), existe un retraso en la progresión del AAA. Por lo tanto, los efectos de los moduladores del HIF-1 α deben explorarse más a fondo en el tratamiento de los AAA pequeños [44].

Inhibidores de la c-Jun N-terminal cinasa

Es una molécula intracelular que regula la expresión de metaloproteinasas; por tanto, es un blanco terapéutico que se ha estudiado en múltiples investigaciones [5]. En un estudio reciente, se demostró que al administrar un inhibidor de la c-Jun N-terminal cinasa, como el SP600125, se podría bloquear la progresión de AAA e, incluso, estimular la regresión del aneurisma [45].

Agonistas de receptores activados por la proliferación de peroxisomas (PPAR- γ)

Los PPAR- γ son receptores nucleares que principalmente regulan los genes responsables de ácidos grasos y el metabolismo energético. Los agonistas de PPAR- γ se emplean como sensibilizadores de insulina para el tratamiento de la diabetes; sin embargo, existe evidencia acumulada de que su aplicación clínica



podría expandirse. El amplio espectro de efectos de la activación de PPAR- γ puede ser beneficioso para el tratamiento de diversas afecciones cardiovasculares, como la aterosclerosis, la hipertensión y el aneurisma aórtico [46, 47].

En un reciente estudio donde se evaluó el efecto de este fármaco en la prevención de la desestabilización y ruptura de la placa aterosclerótica, se encontró que la administración intravenosa semanal de pioglitazona-NP (7 mg/kg por semana) durante 4 semanas, disminuyó considerablemente el riesgo de ruptura. Este efecto se debe a que la pioglitazona-NP reguló la expresión de citoquinas inflamatorias en los macrófagos derivados de la médula ósea y suprimió la expresión del inductor de MMP [48].

Inhibición de cathepsina s (CTSS)

Las cathepsinas lisosómicas son proteasas que participan en la remodelación vascular y la formación de AAA al regular la inflamación, la apoptosis de las SMC, la neovascularización y la expresión de otras enzimas proteolíticas [49]. La CTSS es una potente elastasa implicada en trastornos cardiovasculares. En un estudio se observaron los efectos de la inhibición farmacológica de CTSS usando el inhibidor de CTSS 6r. Al analizar los resultados bioquímicos e histológicos, se determinó que la administración de esta sustancia suprimió la actividad y la producción de CTSS, lo que condujo a la preservación de la integridad de la elastina y la reducción de los fragmentos de elastina circulantes [50].

CONCLUSIÓN

El AAA es una patología que cuenta con una tasa de mortalidad elevada en personas de edad avanzada. Actualmente el manejo quirúrgico electivo ha permitido una reducción en la mortalidad. Sin embargo, es de importancia el desarrollo de un tratamiento farmacológico que demuestre ser efectivo para disminuir su progresión y ruptura.

Existen múltiples estudios donde se han evaluado los beneficios de distintos medicamentos; sin embargo, en ninguno de ellos se demuestra evidencia suficiente que justifique su introducción en el manejo terapéutico del AAA, por lo que es necesario realizar ensayos clínicos de mayor calidad, debido a los resultados discrepantes encontrados en el empleo de IECA, tetraciclinas y antiplaquetarios.

Aunque no se conoce a detalle sobre toda la fisiopatología de esta enfermedad, la investigación efectuada sobre los mecanismos moleculares ha permitido el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos; por ejemplo, fármacos que intervienen en vías celulares, fragmentación de la matriz extracelular y mediadores inflamatorios. Actualmente muchos de estos medicamentos en desarrollo se centran en la terapia antiinflamatoria, por lo que resulta importante profundizar en la investigación de estos posibles blancos terapéuticos que en modelos animales han mostrado resultados prometedores.

REFERENCIAS

- [1] Sakalíhasan, N., Michel, J., Katsargyris, A., Kuivaniemi, H., Defraigne, J., & Nchimi, A. Abdominal Aortic Aneurysm. *Nat. Rev. Dis. Prim.*, 2018; 4: 4-34.
- [2] Blum, G., Leucona, N., Mijangos, F., Olivares, S., Muñoz, R., & Ziga, A. Propuesta de algoritmo diagnóstico de aneurisma de aorta abdominal con laboratorio vascular no invasivo en el Servicio de Angiología del Hospital General de México. *Rev. Mex. Angiol.*, 2019; 47: 8-20.
- [3] Chaikof, E. L., Dalman, R. L., Eskandari, M. K., Jackson, B. M., Lee, W. A., Mansour, M. A. *et al.* The Society for Vascular Surgery Practice Guidelines on the Care of Patients with an Abdominal Aortic Aneurysm. *J. Vasc. Surg.*, 2018; 67: 2-77. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.10.044>
- [4] Kuivaniemi, H., Ryer, E. J., Elmore, J. R., & Tromp, G. Understanding the Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysms. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2015; 13: 975-987.
- [5] Zhang, S. L., Du, X., Chen, Y. Q., Tan, Y. S., & Liu, L. Potential Medication Treatment According to Pathological Mechanisms in Abdominal Aortic Aneurysm. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2018; 71: 46-57.
- [6] Wang, Y., Liu, Z., Ren, J., & Xiang, M.-X. Pharmacological Therapy of Abdominal Aortic Aneurysm: An Update. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2017; 16: 114-124.
- [7] Oesterle, A., Laufs, U., & Liao, J. K. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ. Res.*, 2017; 120: 229-243.
- [8] Li, Y., Lu, G., Sun, D., Zuo, H., Wang, D. W., & Yan, J. Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress Signaling Pathway: A New Mechanism of Statins to Suppress the Development of Abdominal Aortic Aneurysm. *PLoS One*, 2017; 12: 1-19.
- [9] Zhang, W., Liu, Z., & Liu, C. Effect of Lipid-modifying Therapy on Long-term Mortality after Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Systemic Review and Meta-analysis. *World J. Surg.*, 2015; 39: 794-801.
- [10] Kim, W., Gandhi, R. T., Peña, C. S., Herrera, R. E., Scherthaner, M. B., Acuña, J. M. *et al.* Influence of Statin Therapy on Aneurysm Sac Regression after Endovascular Aortic Repair. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2017; 28: 35-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2016.09.010>
- [11] Salata, K., Syed, M., Hussain, M. A., De Mestral, C., Greco, E., Mamdani, M. *et al.* Statins Reduce Abdominal Aortic Aneurysm Growth, Rupture, and Perioperative Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Heart Assoc.*, 2018; 7.
- [12] Blanchard, J. F., Armenian, H. K., Peeling, R., Friesen, P. P., Shen, C., & Brunham, R. C. The Relation between *Chlamydia pneumoniae* Infection and Abdominal Aortic Aneurysm: Case-control Study. *Clin. Infect. Dis.*, 2000; 30: 946-947.
- [13] Fields, G. B. The Rebirth of Matrix Metalloproteinase Inhibitors: Moving Beyond the Dogma. *Cells*, 2019; 8: 984.
- [14] Kroon, A. M., & Taanman, J. W. Clonal Expansion of T Cells in Abdominal Aortic Aneurysm: A Role for Doxycycline as Drug of Choice? *Int. J. Mol. Sci.*, 2015; 16: 1178-1195.
- [15] Arnoud, M., Stijnrn, T., Waar, M., Hamming, J., Van Bockel, H., & Lindeman, J. Original Research Doxycycline for Stabilization of Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann. Intern. Med.*, 2017; 159: 815-823.
- [16] Golledge, J., Moxon, J. V., Singh, T. P., Bown, M. J., Mani, K., & Wanhainen, A. Lack of an Effective Drug Therapy for Abdominal Aortic Aneurysm. *J. Intern. Med.*, 2020; 288: 6-22.
- [17] Wemmelund, H., Hundborg, H., Johnsen, S., & Lindholt, J. Preadmission Use of Renin-Angiotensin Blockers and Rupture of Abdominal Aortic Aneurysm: A Nationwide, Population-based Study. *Pharmacoeconomol. Drug Saf.*, 2015; 25: 141-150.
- [18] Salata, K., Syed, M., Hussain, M. A., Eikelboom, R., De Mestral, C., Verma, S. *et al.* Renin-Angiotensin System Blockade Does Not Attenuate Abdominal Aortic Aneurysm Growth, Rupture Rate, or Perioperative Mortality after Elective Repair. *J. Vasc. Surg.*, 2018; 67: 629-636. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.09.007>
- [19] Bicknell, C., Kiru, G., Falaschetti, E., & Powell, N. An Evaluation of the Effect of An Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor on the Growth Rate of Small Abdominal Aortic Aneurysms: A Randomized Placebo-controlled Trial (AARDVARK). *Eur. Heart J.*, 2016; 37: 3213-3221.
- [20] Kristensen, K. E., Torp-Pedersen, C., Gislason, G. H., Egffjord, M., Rasmussen, H. B., & Hansen, P. R. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms: Nation-wide Cohort Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2015; 35: 733-740.
- [21] Merashli, M., Eid R., E. I., & Uthman, I. A Review of Current Management of Vasculo-Behcet's. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2018; 30: 50-56.
- [22] Movahedi, M., Beauchamp, M., Abrahamiwucz, M., Michau, L., Dixon, W., & Ray, D. Risk of Incident Diabetes Mellitus Associated with the Dosage and Duration of Oral Glucocorticoid Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2016; 68: 1069-1098.
- [23] Tajima, Y., Goto, H., Ohara, M., Hashimoto, M., Akamatsu, D., Shimizu, T. *et al.* Oral Steroid Use and Abdominal Aortic Aneurysm Expansion—Positive Association. *Circ. J.*, 2017; 81: 1774-1782.
- [24] Kritikou, E., Kuiper, J., & Kovanen, P. T. Bot 1. The Impact of Mast Cells on Cardiovascular Diseases. *Eur. J. Pharmacol.*, 2016; 778: 103-115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.04.050>
- [25] Gao, R., Liu, D., Guo, W., Ge, W., Fan, T., Li, B. *et al.* Meprin- α (Mep1A) Enhances TNF- α Secretion by Mast Cells and Aggravates Abdominal Aortic Aneurysms. *Br. J. Pharmacol.*, 2020; 177: 2872-2885.
- [26] Sillesen, H., Eldrup, N., Hultgren, R., Lindeman, J., Bredahl, K., Thompson, M. *et al.* Randomized Clinical Trial of Mast Cell Inhibition in Patients with a Medium-sized Abdominal Aortic Aneurysm. *Br. J. Surg.*, 2015; 102: 894-901.
- [27] Cameron, S. J., Russell, H. M., & Phillip Owens, A. Antithrombotic Therapy in Abdominal Aortic Aneurysm: Beneficial or Detrimental? *Blood*, 2018; 132: 2619-2628.
- [28] Owens, P., Edwards, T., Antoniak, S., Geddings, E., Jahangir, E., Denny, J. *et al.* Platelet Inhibitors Reduce Rupture in a Mouse Model of Established Abdominal Aortic Aneurysm. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.*, 2015; 35: 2032-2041.
- [29] Courtis, A., Makrygiannis, G., Cheramy-Bien, J., Purnelle, A., Pirotte, B., Dogne, J. *et al.* Therapeutic Applications of Prostaglandins and Thromboxane α_2 Inhibitors in Abdominal Aortic Aneurysms. *Curr. Drug Targ.*, 2018; 19: 1247-1255.
- [30] Wanhainen, A., Mani, K., Kullberg, J., Svensjö, S., Bersztel, A., Karlsson, L. *et al.* The Effect of Ticagrelor on Growth of Small Abdominal Aortic Aneurysms—A Randomized Controlled Trial. *Cardiovasc. Res.*, 2020; 116: 450-456.
- [31] Sénémaus, J., Caligiuri, G., Etienne, H., Delbosc, S., Michel, J., & Coscas, R. Translational Relevance and Recent Advances of Animal Models of Abdominal Aortic Aneurysm. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2017; 37: 401-410.
- [32] Lysgaard Poulsen, J., Stubbe, J., & Lindholt, J. S. Animal Models Used to Explore Abdominal Aortic Aneurysms: A Systematic

- Review. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2016; 52: 487-499. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.07.004>
- [33] Ijaz, T., Sun, H., Pinchuk, I. V., Milewicz, D. M., Tilton, R. G., & Brasier, A. R. Deletion of NF- κ B/RelA in Angiotensin II-Sensitive Mesenchymal Cells Blocks Aortic Vascular Inflammation and Abdominal Aortic Aneurysm Formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2017; 37: 1881-1890.
- [34] Li, D., Ma, J., Wang, L., & Xin, S. Apigenin Prevent Abdominal Aortic Aneurysms Formation by Inhibiting the NF- κ B Signaling Pathway. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2020; 75: 229-239.
- [35] Neumann, C., Scheffold, A., & Rutz, S. Functions and Regulation of T Cell-derived Interleukin-10. *Semin. Immunol.*, 2019; 44: 101-344.
- [36] Zhu, H., Qu, X., Zhang, C., & Yu, Y. Interleukin-10 Promotes Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells by Inhibiting Inflammation in Rabbit Abdominal Aortic Aneurysm. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2019; 12: 1260-1271.
- [37] Guo, X., Yuan, S., Liu, Y., Zeng, Y., Xie, H., Liu, Z., *et al.* Serum IgE Levels Are Associated with Coronary Artery Disease Severity. *Atherosclerosis*, 2016; 251: 355-360. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.020>
- [38] Li, J., Deng, Z., Zhang, X., Liu, F., Yang, C., Shi, G. P. Deficiency of Immunoglobulin E Protects Mice from Experimental Abdominal Aortic Aneurysms. *FASEB J.*, 2020; 34: 3091-3104.
- [39] Marques, F., Priestes, P., Byars, S., Ritchie, S., Wurtz, P., Patel, S. *et al.* Experimental and Human Evidence for Lipocalin-2 (Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin [NGAL]) in the Development of Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *J. Am. Heart Assoc.*, 2017; 6.
- [40] Tarín, C., Fernández-García, C. E., Burillo, E., Pastor-Vargas, C., Llamas-Granda, P., Castejón, B. *et al.* Lipocalin-2 Deficiency or Blockade Protects against Aortic Abdominal Aneurysm Development in Mice. *Cardiovasc. Res.*; 111: 262-273.
- [41] Serhan, C. N., & Levy, B. D. Resolvins in Inflammation: Emergence of the Pro-resolving Superfamily of Mediators Protection Versus Uncontrolled Inflammation: First Responders and Resolution. *J. Clin. Invest.*, 2018; 128: 2657-2669. <http://jci.me/97943/pdf>
- [42] Pope, N., Salmon, M., Davis, J., Chatterjee, A., Su, G., Conte, M. *et al.* D-series Resolvins Inhibit Murine Abdominal Aortic Aneurysm Formation and Increase M2 Macrophage Polarization. *FASEB J.*, 2016; 30: 4192-4201.
- [43] Sousa, M., Abd, A., Stannard, G., & Heather, L. Hypoxia-inducible Factor 1 Signalling, Metabolism and its Therapeutic Potential in Cardiovascular Disease. *Biochim. Biophys Acta-Mol. Basis Dis.*, 2019; 1865: 831-843.
- [44] Tsai, S. H., Huang, P. H., Hsu, Y. J., Peng, Y. J., Lee, C. H., Wang, J. C. *et al.* Inhibition of Hypoxia Inducible Factor-1 α Attenuates Abdominal Aortic Aneurysm Progression through the Down-regulation of Matrix Metalloproteinases. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 1-11. <http://dx.doi.org/10.1038/srep28612>
- [45] Chen, F., Zhang, Z. D., & Zhu, X. H. Inhibition of Development of Experimental Abdominal Aortic Aneurysm by C-Jun N-Terminal Protein Kinase Inhibitor Combined with Lysyl Oxidase Gene Modified Smooth Muscle Progenitor Cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 2015; 766: 114-121. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.09.046>
- [46] Motoki, T., Kurobe, H., Hirata, Y., Nakayama, T., Kinoshita, H., Rocco, K. *et al.* PPAR- γ Agonist Attenuates Inflammation in Aortic Aneurysm Patients. *Gen Thorac. Cardiovasc.*, 2015; 63: 565-571.
- [47] Ivanova, E., Myasoedova, V., Melnichenko, A., & Orekhov, A. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Gamma Agonists as Therapeutic Agents for Cardiovascular Disorders: Focus on Atherosclerosis. *Curr. Pharm. Des.*, 2017; 27: 1119-1124.
- [48] Nakashiro, S., Matoba, T., Umezumi, R. *et al.* Pioglitazone-incorporated Nanoparticles Prevent Plaque Destabilization and Rupture by Regulating Monocyte/Macrophage Differentiation in ApoE^{-/-} Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2016; 36: 491-500.
- [49] Klaus, V., Schmies, F., Reeps, C. *et al.* Cathepsin s is Associated with Degradation of Collagen I in Abdominal Aortic Aneurysm. *Vasa*, 2018; 47: 285-293.
- [50] Lai, C. H., Chang, J. Y., Wang, K. C., Lee, F. T., Wu, H. L., & Cheng, T. L. Pharmacological Inhibition of Cathepsin s Suppresses Abdominal Aortic Aneurysm in Mice. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2020; 59: 371-372. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.01.008>