

PROTUATEROSKLEROTSKI UČINCI ANTIHIPERTENZIVA

ANTIATHEROSCLEROTIC EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

KREŠIMIR GALEŠIĆ*

Deskriptori: Hipertenzija – komplikacije, farmakoterapija; Arterioskleroza – etiologija, prevencija i kontrola;
Antihipertenzivi – farmakologija, terapijska upotreba

Sažetak. Arterijska hipertenzija jedan je od vodećih uzroka ateroskleroze te je zadnjih godina velik broj istraživanja antihipertenziva bio fokusiran na prevenciju, zaustavljanje i po mogućnosti regresiju ateroskleroze. Neki antihipertenzivi koje rabimo u svakodnevnoj praksi osim smanjenja sistemskoga krvnog tlaka imaju dodatni protuaterosklerotski učinak. U patogenezi ateroskleroze u bolesnika s arterijskom hipertenzijom sudjeluju oksidativni procesi i slobodni radikali kisika čija je koncentracija povišena u arterijskoj hipertenziji. Antioksidansi su tvari koje neutraliziraju slobodne radikale kisika. Osim endogenih antioksidansa (vitamin E, vitamin C i dr.) i neki antihipertenzivi imaju svojstva antioksidansa, tj. mogu smanjiti aktivnost slobodnih radikala kisika. To su blokatori kalcija, ponajprije dihidropiridinska skupina, ACE-inhibitori, β -bloka-tor karvedilol i blokator α -receptora doksazosin. Protuaterosklerotski učinak antihipertenziva pokazan je u pokusima na životinjama, *in vitro*, ali danas postoje i kliničke studije. Rezultati najpoznatijih kliničkih studija protuaterosklerotskog učinka antihipertenziva bit će prikazani u daljnjem tekstu.

* Interna klinika KB Dubrava, Zagreb (prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. K. Galešić, Interna klinika, KB Dubrava, Av. Gojka Šuška bb, 10 000 Zagreb

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 12. listopada 2006.

Descriptors: Hypertension – complications, drug therapy; Arteriosclerosis – etiology, prevention and control; Antihypertensive agents – pharmacology, therapeutic use

Summary. Arterial hypertension is one of the leading causes of atherosclerosis. Many studies of antihypertensive drugs have been recently focused on prevention, stopping and if possible regression of atherosclerosis. Some antihypertensive drugs which are used in clinical practice have antiatherosclerotic effects besides their effects on the reduction of systemic blood pressure. Oxidative processes and oxygen free radicals participate in the pathogenesis of atherosclerosis. The concentration of oxygen free radicals is increased in patients with arterial hypertension. Antioxidant could neutralise oxygen free radicals. There are endogenous antioxidants like vitamin E, vitamin C etc. Some antihypertensive drugs have antioxidant properties and they could neutralise free oxygen radicals. These drugs are: calcium channel blockers, ACE-inhibitors, β -blocker carvedilol and blocker of α -receptors-doazosine. Antiatherosclerotic effects of these drugs have been shown in experiments *in vivo*, in animals as well as in clinical studies. The results of the most important clinical studies will be presented in the following text.

Liječ Vjesn 2006;128:341–345

Cilj liječenja arterijske hipertenzije nije samo sniženje krvnog tlaka u granice normale nego i prevencija oštećenja vitalnih organa. Različiti antihipertenzivi mogu sniziti sistemski krvni tlak na zadovoljavajuće vrijednosti, ali su neki antihipertenzivi učinkovitiji od drugih u prevenciji oštećenja vitalnih organa ako se ti lijekovi rabe u liječenju arterijske hipertenzije u dužem razdoblju. U većine bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, uključivši i hipertenziju, primarni patološki proces je ateroskleroza. Razumljivo je da je većina istraživanja fokusirana na prevenciju, zaustavljanje i po mogućnosti regresiju ateroskleroze.^{1–3} Najbolji oblik prevencije ateroskleroze je smanjenje lipida plazme, posebno kolesterola sadržanog u lipoproteinima male gustoće (LDL-lipoproteini). Iako veliki dio populacije ima korist od ovakvog načina liječenja, time nije potpuno riješen problem ateroskleroze. Mnogi bolesnici s arterijskom hipertenzijom imaju normalne koncentracije lipoproteina u plazmi, no unatoč tomu su podložni procesu ateroskleroze. Zbog toga je povoljno da antihipertenzivi koji se rabe u liječenju arterijske hipertenzije imaju dodatni protuaterosklerotski učinak.

Mnoge epidemiološke studije pokazale su povezanost arterijske hipertenzije i ateroskleroze.

Arterijska hipertenzija često dovodi do ateroskleroze sljedećim mehanizmima:^{4–6}

1. Poremećena funkcija endotela sa smanjenjem arterijske vazodilatacije.
2. Pojačana adhezivnost monocita i limfocita na endotelne stanice te njihova migracija u endotel, što dovodi do akumulacije makrofaga u endotelnim stanicama.
3. Sintaza čimbenika rasta i citokina, proliferacija glatkomišićnih stanica te povećanje celularnosti aterosklerotskog plaka.
4. Povećanje oksidativnog stresa i nastanak slobodnih radikala kisika.

Mnoge su studije pokazale da oksidativni procesi u kojima sudjeluju slobodni radikali kisika koji su povišeni u krvi bolesnika s arterijskom hipertenzijom sudjeluju u patogenezi ateroskleroze.^{7,8} Postoje tri tipa slobodnih radikala kisika: superoksidni radikal O_2^- , hidroksilni radikal OH i vodikov peroksid H_2O_2 . Slobodni radikali kisika potiču oštećenje, odnosno aktivaciju endotelnih stanica krvnih žila. Pri tomu slobodni radikali kisika uzrokuju aktivaciju jezgrina čimbenika kapa B (NFkB) i očitovanje atehzijskih molekula na endotelnim stanicama. Slobodni radikali kisika oksidiraju i LDL-čestice koje postaju kemotaktične za monocite. Aktivirani monociti prelaze u makrofage u kojima se nagomilava kolesterol. Takvi makrofazi s puno masnih čestica nazivaju se pjenaste stanice, što sve pridonosi razvoju ateroskleroze.

Antioksidansi su tvari koje neutraliziraju slobodne radikale kisika. Endogeni antioksidansi su vitamin E, vitamin C, reducirani glutation. Ostale endogene tvari koje se mogu ponašati kao antioksidansi jesu: karotenoidi, urati, bilirubin i reducirane forme koenzima Q.⁷ I neki antihipertenzivi imaju svojstva antioksidansa, tj. mogu smanjiti aktivnost ili inhibirati slobodne radikale kisika. To su blokatori kalcija, ponajprije skupina dihidropiridina, ACE-inhibitori te β -blokator carvedilol.^{6,9–11} Određenu aktivnost u inhibiciji oksidacije LDL-a ima i blokator α_1 -receptora doksazosin.

Studije protuaterosklerotskih učinaka antihipertenziva

Blokatori kalcijevih kanala djeluju protuaterosklerotski sljedećim mehanizmima: inhibicija proliferacije i migracije glatkomišićnih stanica, inhibicija ulaska kalcija u stanični zid, inhibicija ulaska i razgradnje LDL-a u stijenku krvnih žila, inhibicija oksidacije lipoproteina, održavanje funkcije endotela, inhibicija aktivacije trombocita i sniženje krvnog tlaka.^{9,12,13} Neki od navedenih učinaka nastaju ako je koncentracija blokatora kalcija visoka. Treba naglasiti da se znatno viša koncentracija blokatora kalcija postiže u endotelnim stanicama za vrijeme dugotrajnog liječenja. Većina navedenih protuaterosklerotskih učinaka blokatora kalcija zabilježena je na animalnim modelima. Danas postoje i kliničke studije u kojima je pokazano protuaterosklerotsko djelovanje blokatora kalcija.

Stanična migracija glatkomišićnih stanica krvnih žila često je povezana sa staničnom proliferacijom, koja je prisutna u aterosklerozi. Postoje izvještaji da su blokatori kalcija, osobito amlodipin, vrlo učinkoviti inhibitori migracije glatkomišićnih stanica *in vivo*. Koncentracija lijeka potrebna da se izazove taj učinak približno je jednaka koncentraciji lijeka koja se postiže u plazmi za vrijeme liječenja hipertenzije.

Poznato je da je ateroskleroza praćena kalcifikacijom vaskularne stijenke u područjima gdje je stijenka krvne žile oštećena. Blokatori kalcija inhibiraju nakupljanje kalcija u vaskularnoj stijenci. Veliki dio zrelog aterosklerotskog plaka sastavljen je od ekstracelularnog matriksa. Većina blokatora kalcija inhibira sintezu proteina matriksa u koncentracijama koje se postižu za vrijeme liječenja hipertenzije.

Blokatori kalcija imaju niz učinaka na metabolizam lipoproteina. Ovi lijekovi vrlo malo djeluju na koncentraciju cirkulirajućih plazmatskih lipoproteina, ali zato imaju druge učinke na lipoproteine koji su odlučujući u inhibiciji ateroskleroze. Blokatori kalcija mogu smanjiti aktivnost receptora LDL-a u različitim stanicama uključivši glatkomišićne stanice krvnih žila, endotelne stanice i fibroblaste. Ti učinci blokatora kalcija pridonose uklanjanju cirkulirajućih lipo-

proteina LDL-a. Blokatori kalcija također smanjuju esterifikaciju staničnog kolesterola i pojačavaju hidrolizu već postojećih kolesterolskih estera. Danas je općeprihvaćen stav da oksidacija LDL-a pojačava proces ateroskleroze. Dihidropiridinski blokatori kalcija (amlodipin, lacidipin) imaju antioksidativni učinak, tj. inhibiraju oksidaciju LDL-a. To je pokazano u eksperimentima na životinjama te *in vitro*.

Aktivacija trombocita važna je u nastanku ateroskleroze ne samo zbog tromboze stijenke nego i zato što su trombociti važan izvor faktora rasta kao što su trombocitni i epidermalni faktor rasta. Blokatori kalcija imaju antiagregacijski učinak čime značajno smanjuju oslobađanje medijatora iz trombocita.¹³⁻¹⁵

Poremećena funkcija endotela rani je i ključni događaj u nastanku ateroskleroze. Povećana permeabilnost endotela omogućuje ulazak proteina uključivši i LDL u staničnu stijenku. U slučaju poremećene funkcije endotela smanjena je njegova relaksacija. Blokatori kalcija povoljno djeluju na funkciju endotela time što smanjuju permeabilnost endotela i povećavaju njegovu relaksaciju.¹⁶⁻²¹

Na kraju blokatori kalcijevih kanala su poznati antihipertenzivi. Poznato je da hipertenzija ubrzava ateroskrozu, ali nije poznato je li antiaterosklerotski učinak povezan sa stupnjem sniženja krvnog tlaka.

Montreal Heart Institute Nicardipine Trial. U ovoj studiji sudjelovala su 383 bolesnika koji su randomizirani nakon koronarografije u dvije skupine.²⁰ Jedna je dobivala nikardipin 30 mg tri puta na dan, a druga je dobila placebo. Nakon 24 mjeseca koronarografija je ponovljena. Za to vrijeme nije bilo značajnije razlike u broju koronarnih zbivanja (srčana smrt, infarkt miokarda ili nestabilna angina) u skupini koja je dobivala nikardipin u usporedbi s placebnom skupinom. Slično nije bilo razlike u te dvije skupine u progresiji stenozе koronarnih arterija. Međutim, kad se promatraju bolesnici s minimalnom stenozom (<20%), progresija je bila prisutna u 12 od 99 bolesnika koji su dobivali nikardipin i 28 od 118 bolesnika u placebnoj skupini (p=0,035). Ovi rezultati pokazuju da nikardipin ne utječe na već postojeće aterosklerotske lezije, ali može smanjiti progresiju minimalnih lezija.

International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). Ova je studija slična nikardipinskoj studiji.²² Ukupno 425 bolesnika sudjelovalo je u studiji, randomizirano u dvije skupine. Jedna skupina bolesnika dobivala je nifedipin 80 mg na dan a druga je dobivala placebo. Nije bilo značajne razlike između nifedipinske skupine i placeba u progresiji aterosklerotskih lezija (29%:35%) ili u regresiji lezija (40%:49%). Međutim, kad se promatra nastanak novih lezija po pacijentu, javlja se statistički značajna razlika: u nifedipinskoj skupini bilo je 59% novih lezija po pacijentu u odnosu na 82% novih lezija u placebnoj skupini. Nije bilo značajne razlike između te dvije skupine u srčanom mortalitetu na kraju studije.

Verapamil Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS). U studiji je sudjelovalo 456 bolesnika koji su bili praćeni 4 godine.¹⁸ Uspoređivan je učinak verapamila i diuretika klortalidona. Verapamil se pokazao učinkovitijim u prevenciji regresije aterosklerotske lezije karotide.

Diltiazem in postcardiac transplantation atherosclerosis. Akcelerirana ateroskleroza u koronarnim krvnim žilama najteža je komplikacija kardijalne transplantacije. U ovoj studiji sudjelovalo je 106 bolesnika koji su dobivali diltiazem (n=52) ili placebo.²³ Doza diltiazema iznosila je 180 do 270 mg. Koronarografija je učinjena neposredno nakon transplantacije te nakon prve i druge godine. U kontrolnoj

skupini koronarni dijametar nakon prve godine je smanjen za 9%, dok u diltiazemskoj skupini nije bilo promjena u dijastolu (p<0,001). Nove lezije nađene su u 14 bolesnika u placebnoj skupini i 5 bolesnika u diltiazemskoj skupini (p=0,082). Pet bolesnika umrlo je u placebnoj skupini i ni jedan u diltiazemskoj skupini. Svi ovi podaci iz studije govore u prilog mogućemu protuaterosklerotskom učinku diltiazema.

Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). U ovoj studiji sudjelovala 883 bolesnika s blagom do umjerenom arterijskom hipertenzijom.²⁴ Jedna skupina bolesnika dobivala je isradipin (2,5 do 5 mg na dan) ili hidroklortiazid (12,5 do 25 mg na dan) tijekom tri godine. Uz hipertenziju bolesnici su imali najmanje jedan aterosklerotski plak s debljinom karotide u sloju medija-intima (engl. intima-media thickness, skr. IMT) između 1,3 i 3,5 mm. Tiazidi su doveli do bolje redukcije sistoličkoga krvnog tlaka nakon 6 mjeseci (sniženje za 19,5 mmHg u odnosu na 16 mmHg u skupini isradipina). Nije bilo razlike u dijastoličkom tlaku između te dvije skupine. Postojala je značajna razlika u IMT indeksu u te dvije skupine: povećanje 0,008 mm u isradipinskoj skupini i 0,035 mm u skupini koja dobivala tiazide. Bilo je značajno više vaskularnih incidenata u skupini koja je dobivala isradipin (ukupno 25 bolesnika) u odnosu na skupinu koja je dobivala tiazid (14 bolesnika), p=0,07.

Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) dizajnirana je za testiranje da li amlodipin može usporiti progresiju rane koronarne ateroskleroze dokazane koronarografijom.¹² Drugi je cilj bio može li amlodipin smanjiti progresiju u karotidnim arterijama mjerenjem debljine karotide u sloju intima-medija (IMT).

Studija je pokazala da je amlodipin bio udružen sa značajnim usporenjem progresije ateroskleroze karotidne arterije nakon 36 mjeseci: u placebnoj skupini došlo je do povećanja IMT za 0,033 mm, dok je u amlodipinskoj skupini došlo do smanjenja IMT za 0,0126 mm (p=0,007). Međutim, nije bilo razlike u te dvije skupine u stupnju mortaliteta ili većih kardiovaskularnih incidenata. U amlodipinskoj skupini bilo je manje slučajeva nestabilne angine i koronarnih revaskularizacija.

International Nifedipine GITS Study. Sudjelovalo je 439 bolesnika koji su dobivali bilo nifedipin ili ko-amilozid (hidroklortiazid+amilorid, 25). U svih bolesnika ultrazvučno je određen IMT prije početka liječenja i nakon 4 godine. U obje skupine pacijenata došlo je do sniženja krvnog tlaka podjednako, međutim u nifedipinskoj skupini došlo je do značajnog smanjenja progresije IMT (-0,0005 mm/godinu: +0,0068 mm/godinu u amilozidskoj skupini, p=0,002).

ELSA – European Lacidipine Study on Atherosclerosis. U ovoj studiji istraživači su se koristili B-mode ultrazvukom za mjerenje debljine intima-medija (IMT) karotide kao indeksa ateroskleroze s ciljem usporedbe učinka lacidipina i atenolola na ateroskrozu u hipertenzivnih bolesnika u periodu od 4 godine.²⁶ Sudjelovalo je 2035 bolesnika. Na kraju studije bilo je manje progresije karotidnog IMT u lacidipinskoj skupini (IMT=0,0359) u usporedbi sa skupinom bolesnika koja je dobivala atenolol (IMT=0,0579), p<0,009. Godišnja progresija IMT bila je manja u lacidipinskoj skupini (0,087) u usporedbi s atenololskom (0,0073) skupinom (p=0,0073).

Ovi rezultati pokazuju da je lacidipin više smanjio progresiju IMT od atenolola, iako je atenolol imao značajnije sniženje 24-satnog krvnog tlaka od lacidipina, što sugerira

da lacidipin ima protuaterosklerotski učinak neovisan o regulaciji krvnog tlaka.

Podaci navedenih studija potvrđuju da protuaterosklerotski učinak blokatora kalcija postaje važan terapijski aspekt u primjeni tih lijekova kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom. Osobito su ti lijekovi korisni u početnim aterosklerotским lezijama. Vjerojatno ćemo uskoro imati priliku za odluku je li ateroskleroza sama za sebe indikacija za primjenu blokatora kalcijevih kanala.

Osim blokatora kalcijevih kanala i neke druge skupine lijekova pokazale su protuaterosklerotski učinak. To su ACE-inhibitori, beta-blokator karvedilol i alfa-blokator doksazosin.

Antiatherosclerotic and Antioxidative Effects of Captopril in Apolipoprotein E-deficient Mice. U ovoj studiji ispitivan je učinak ACE-inhibitora kaptoprila, na miševima s deficitom apolipoproteina E.²⁷ U miševa ove vrste razvila se jaka hiperkolesterolemija i dosta jaka ateroskleroza, zbog peroksidacije lipida. Miševi su dobivali bilo placebo ili 50 mg/kg/dan kaptoprila. Nakon 12 tjedana kaptopril je smanjio aterosklerotske lezije aorte za 70% u usporedbi sa skupinom životinja koje su dobivale placebo. Kaptopril je također smanjio oksidaciju LDL-a u prisutnosti CuSO₄ (CuSO₄ je u ovoj reakciji služio kao davatelj slobodnih radikala kisika koji dovode do oksidacije LDL-a). U zaključku se može reći da je kaptopril usporio aterosklerozu u miševa s deficitom apolipoproteina E, što se objašnjava inhibitornim učinkom kaptoprila na oksidaciju LDL-a.

Effects of Ramipril and Vitamin E on Atherosclerosis-SECURE studija. U ovoj studiji sudjelovala su 732 bolesnika koji su imali vaskularnu bolest ili dijabetes melitus i najmanje jedan rizični faktor.²⁸ Bolesnici su dobivali ramipril 2,5 mg/dan ili 10 mg/dan i vitamin E (400 IU/dan) i bili praćeni u prosjeku 4,5 godina. Progresija ateroskleroze evaluirana je s pomoću B-mode ultrazvuka na karotidnim arterijama. Progresija ateroskleroze na karotidama (IMT indeks) iznosila je 0,0217 mm/godinu u placeboj skupini i 0,0180 mm/godinu u ramiprilskoj skupini 2,5 mg/dan i 0,0137 mm/godinu u ramiprilskoj 10 mg/dan (p=0,033). Zaključak je da dugotrajna primjena ramiprila ima povoljan učinak u prevenciji progresije ateroskleroze.

Dual effects of the antioxidant agents probucol and carvedilol on proliferative and fatty lesion in hypercholesterolemic rabbits. U ovoj studiji ispitivan je učinak karvedilola i probukola u kunića koji su hranjeni kolesterolom.¹¹ Analizirane su proliferativne i masne aterosklerotske lezije. Masne lezije aorte bile su inducirane hranjenjem životinja kolesterolom, a u skupinama životinja koje su dobivale i karvedilol ili probukol značajno je došlo do regresije aterosklerotskih lezija. Rezultati ove studije govore u prilog da primjena antioksidantnih sredstava (karvedilol ili probukol) inhibira aterosklerotski proces što može biti važno u prevenciji ateroskleroze.

Doxazosin an α 1-Adrenergic Antihypertensive Agent, Decrease Serum Oxidized LDL. U ovoj studiji istraživao je učinak doksazosina na oksidaciju LDL-a u 12 bolesnika s arterijskom hipertenzijom.²⁹ Nakon primjene doksazosina, tijekom 1–2 mjeseca, koncentracija oksidiranog LDL-a značajno je bila smanjena. Iako smanjenje koncentracije LDL-a ne znači antiaterosklerotski učinak doksazosina, ovo može biti dodatni povoljan učinak doksazosina u bolesnika s arterijskom hipertenzijom, budući da smanjenje koncentracije lipoproteina pridonosi prevenciji ateroskleroze.

ARES: Amlodipin Regression Study dizajnirana je za usporedbu učinka blokatora kalcija amlodipina s ACE-inhi-

bitorom enalaprilom, u 218 bolesnika s arterijskom hipertenzijom.³⁰ Praćene su promjene debljine karotide s pomoću ultrazvuka. Nakon 24 mjeseca liječenja, krvni je tlak podjednako bio snižen u obje skupine. U amlodipinskoj skupini došlo je do značajnije redukcije IMT karotide nakon dvije godine za –0,107 mm, dok je u enalaprilskoj skupini redukcija iznosila –0,080 mm (p=0,0006).

Prikazom rezultata navedenih studija pokazano je da su najbolje učinke u prevenciji ateroskleroze pokazali blokatori kalcijevih kanala i ACE-inhibitori. ARES studija pokazuje da blokatori kalcija možda imaju jači protuaterosklerotski učinak od ACE-inhibitora. Za definitivni zaključak bit će potrebni rezultati sljedećih studija koje će uspoređivati protuaterosklerotski učinak blokatora kalcija s ACE-inhibitorima.

LITERATURA

1. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G i sur. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril in patients with coronary or other occlusive arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:438–43.
2. Teo KK, Burton JR, Buller CE i sur. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. *Circulation* 2000;102:1748–54.
3. Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan RC. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. *Am J Cardiol* 1999;83:43–7.
4. Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E. Novije spoznaje o patofiziologiji ateroskleroze. *Liječ Vjesn* 2001;123:26–31.
5. Bult H, Herman AG, Matthys KE. Antiatherosclerotic activity of drugs in relation to nitric oxide function. *Eur J Pharmacol* 1999;375:157–76.
6. Napoli C, Chiariello M, Palumbo G, Ambrosio G. Calcium-channel blockers inhibit human low-density lipoprotein oxidation by oxygen radicals. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10:417–24.
7. Kitiyakara C, Wiccox S. Antioxidants for hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:531–8.
8. Cominacini L, Garbin U, Fratta A i sur. Oxidized low-density lipoprotein increase the production of intracellular reactive oxygen species in endothelial cells: inhibitory effect of lacidipine. *J Hypertens* 1998;16:1913–9.
9. Prediman KSh. The calcium channel blocker lacidipine slows the progression of carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;4:191–2.
10. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M i sur. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Circulation* 2002;106:2422–7.
11. Donetti E, Soma MR, Barberi L i sur. Dual effects of the antioxidant agents probucol and carvedilol on proliferative and fatty lesions in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis* 1998;141:45–51.
12. Pitt B, Byington RP, Furberg CD i sur. Effects of amlodipin on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102:1503–10.
13. Schachter M. Calcium antagonists and atherosclerosis. *Int J Cardiol* 1997;62(Suppl 2):S9–15.
14. Loaldi A, Polese A, Motorsi P i sur. Comparison of nifedipine, propranolol and isosorbide dinitrate on angiographic progression and regression of coronary arterial narrowings in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989;64:433–9.
15. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L i sur. Effects of calcium antagonists or beta blockade treatment on nitric-oxide-dependent vasodilation and oxidative stress in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1379–86.
16. Simon A, Garipey J, Moyse D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amilofide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2000;103:2949–54.
17. Epstein M. Role of the third generation calcium antagonists in the management of hypertension. *Drugs* 1999;57(Suppl 1):1–10.
18. Zanchetti A, Agabiti-Rosei EA, Dal Palu C i sur. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;16:1667–76.
19. Jukema JW, Zwinderman AH, Boven AJ i sur. The REGRES Study Group: Evidence for a synergic effect of calcium channel blockers with lipid-lowering therapy in retarding progression of coronary atherosclerosis in symptomatic patients with normal to moderately raised cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:425–30.

20. Waters DW, Lesperance J, Franchetich M *i sur.* A controlled clinical trial to assess the effects of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990;82:1940–53.
21. Orekhov AN, Tertov VV, Sobenin IA, Akhmedzhanov NM, Pivovarova EM. Antiatherosclerotic and antiatherogenic effects of a calcium antagonist plus statin combination: amlodipin and lovastatin. *Int J Cardiol* 1997;62(Suppl 2):S67–S77.
22. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflebeul W *i sur.* Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (IN-TACT). *Lancet* 1990;335:1109–13.
23. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL *i sur.* A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart transplant recipients. *N Engl J Med* 1993;328:164–70.
24. Borhami N, Mercuri M, Borhani P *i sur.* Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1996;276:785–91.
25. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366–72.
26. Mancia G, Parati G, Hennig M *i sur.* Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001;19:1981–9.
27. Hayek T, Attias J, Smith J, Breslow JL, Keider S. Antiatherosclerotic and antioxidative effects of captopril in apolipoprotein e-deficient mice. *J Cardiol Pharmacol* 1998;31:540–4.
28. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V *i sur.* Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin C (SECURE). *Circulation* 2001;103:919–25.
29. Kinoshita M, Shimazu N, Fujita M *i sur.* Doxazosin an α -adrenergic antihypertensive agent, decrease serum oxidized LDL. *Am J Hypertens* 2001;14:267–70.
30. Stumpe K, Fritschke E, Jorger U *i sur.* Superiority of amlodipine over enalapril in reversing carotid artery intima-media thickening in hypertensive patients. *Eur Heart J* 2002;23: S417.