

PARAGH GYÖRGY DR., PÁLL DÉNES DR.

DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

AZ ACE-GÁTLÓK STATINSZERŰ, A STATINOK ACE-GÁTLÓSZERŰ HATÁSAI

A HIPERTÓNIA ÉS A DYSLIPIDAEMIA KIEMELT SZEREPET TÖLT BE A KARDIOVASZKULÁRIS MORBITÁSBAN ÉS MORTALITÁSBAN. A KÉT BETEGSÉG GYAKRAN EGYÜTTESEN FORDUL ELŐ, AMELY FOKOZOTT RIZIKÓNÖVEKEDÉST OKOZ. JÓL ISMERT, HOGY A RIZIKÓTÖBBLET MÁR MÉRSÉKELTEN EMELKEDETT VÉRYOMÁS ÉS LIPIDÉRTÉKEK ESETÉN IS JELENTŐS. A SZERZŐK IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓJUKBAN A RIZIKÓNÖVEKEDÉSÉRT FELELŐS FOLYAMATOK PATOMECHANIZMUSÁNAK FONTOS LÉPÉSEIT HANGSÚLYOZZÁK. A HIPERTÓNIA ÉS A HYPERCHOLESTERINAEMIA SZEREPÉN TÚL A KÉT FOLYAMAT KÖZÖTTI KAPCSOLATRA IS IGYEKEZNEK RÁVILÁGÍTANI. AZ ATEROSZKLERÓZIS FOLYAMATÁNAK BEFOLYÁSOLÁSÁBAN MIND AZ EXPERIMENTÁLIS, MIND A KLINIKAI VIZSGÁLATOK KÖVETKEZTETÉSEIT IS ISMERTETIK. A MULTICENTRIKUS VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEIT HANGSÚLYOZVA A KÉT BETEGSÉG KORSZERŰ TERÁPIÁJÁRA HÍVJÁK FEL A FIGYELMET, AMELYEK AZ ATEROSZKLERÓZIS PROGRESSZIÓJÁNAK LASSÍTÁSÁBAN IS NAGY JELENTŐSÉGGEL BÍRNAK. A GYÓGYSZERES KEZELÉS FONTOSSÁGA MELLETT A NEM-FARMAKOLÓGIAI INTERVENCIÓIK NÉLKÜLÖZHETETLENSÉGÉT IS HANGSÚLYOZZÁK. BEFEJEZÉSÜL AZ ELMÉLETILEG NAGYON KEDVEZŐ HATÁSÚ „POLYPILL” LEHETŐSÉGÉT EMLÍTIK MEG.

KULCSSZAVAK: ACE-GÁTLÓK, DYSLIPIDAEMIA, ATEROSZKLERÓZIS, KARDIOVASZKULÁRIS MORBITÁS ÉS MORTALITÁS

STATIN-LIKE EFFECT OF ACE-INHIBITORS, ACE-INHIBITOR LIKE EFFECT OF STATINS. HYPERTENSION AND DYSLIPIDAEMIA PLAY AN IMPORTANT ROLE IN CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY. THE TWO ABNORMALITIES FREQUENTLY APPEAR TOGETHER, INCREASING THE TOTAL CARDIOVASCULAR RISK. IT IS WELL KNOWN, THAT A MODESTLY ELEVATED BLOOD PRESSURE AND A SLIGHTLY HIGHER CHOLESTEROL CAUSE IMPORTANT CARDIOVASCULAR RISK INCREASE, ALSO. SUMMARIZING THE RESULTS, THE AUTHORS EMPHASIZE THE PATHOMECHANISM OF THE PROCESS RESPONSIBLE FOR THE EXTRA RISK. THEY FOCUS THE CONNECTION BETWEEN THE TWO DISEASES. THE RESULTS OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL DATA INFLUENCING ATHEROSCLEROSIS ARE REVIEWED. THEY EMPHASIZE THE OUTCOME OF THE MULTICENTRE STUDIES, TAKING INTO CONSIDERATION RESULTS AVAILABLE IN THE THERAPY OF HYPERTENSION AND DYSLIPIDAEMIA, WHICH PLAY IMPORTANT ROLE IN DECREASING THE PROGRESSION OF ATHEROSCLEROSIS. BESIDE THE SIGNIFICANCE OF THE PHARMACOLOGICAL THERAPY, THEY STRESS THE IMPORTANCE OF NON-PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS ALSO. FINALLY THE POSSIBILITY OF THE POLYPILL THERAPY IS MENTIONED, WHICH AT LEAST THEORETICALLY SEEMS TO BE USEFUL.

KEYWORDS: HYPERTENSION, DYSLIPIDAEMIA, ATHEROSCLEROSIS, CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY

A hipertónia és a hypercholesterinaemia egyaránt jelentős szerepet játszik a kardiovaszkuláris morbiditásban és mortalitásban. Becslések szerint a magasvérnyomás-betegség 64,2 millió életévvesztést, 7,1 millió halálozást eredményez, az iszkémiás eredetű halálozás 50%-áért

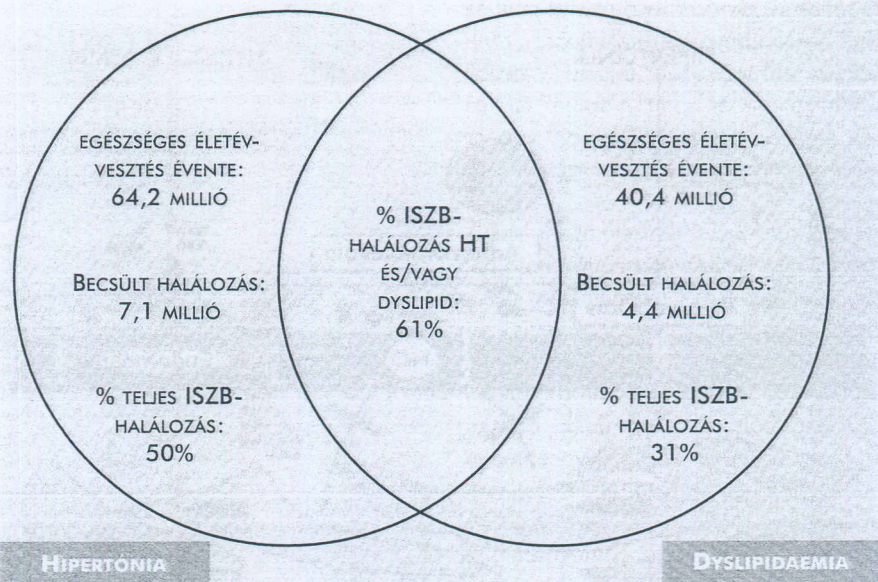
felelős, míg a dyslipidaemia 40,4 millió életévvesztést, 4,4 millió halált okoz, és az iszkémiás halálozás 31%-áért tehető felelőssé. Amennyiben hipertónia és dyslipidaemia együttesen áll fenn, akkor 61%-ban játszanak szerepet az iszkémiás eredetű halálozásban (1. ábra).

Amerikai vizsgálatok szerint a hipertóniás felnőtt lakosság 40%-ánál másik rizikófaktoraként dyslipidaemia is előfordul (1, 2). Selby és mtsai. eredményei alapján a diabetesz 6,6%-ban, a hipertónia 23,8%-ban, míg a dyslipidaemia 17,6%-ban fordult elő. A diabeteszes betegek több mint 70%-ánál

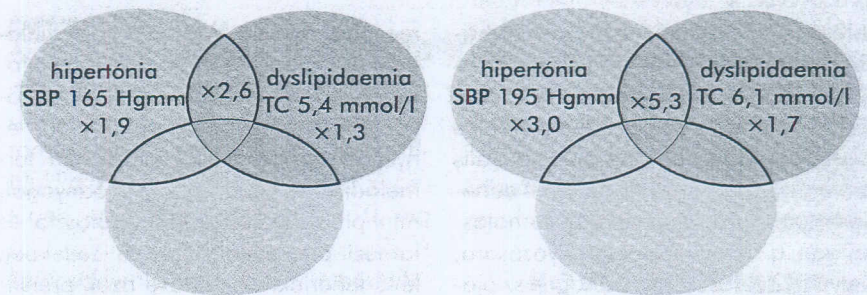
észleltek hipertóniát vagy dyslipidaemiát. Az általuk vizsgált populációban a betegek mintegy 56%-ánál a hipertónia és a dyslipidaemia együttesen állt fenn (3). Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy kardiovaszkuláris események leggyakrabban hipertóniás és dyslipidaemiás egyénekben fordulnak elő (4, 5). Arra is felhívták a figyelmet, hogy a szív- és érrendszeri történések gyakran határértéken lévő koleszterinszint és vérnyomásérték mellett észlelhetők. Kannel vizsgálatai arra mutattak rá, hogy a hipertónia és a dyslipidaemia együttes előfordulása többszörösére fokozza a kardiovaszkuláris események rizikóját a csak hipertóniás, vagy a csak dyslipidaemiás állapothoz képest (6) (2. ábra).

A RIZIKÓNÖVEKEDÉSÉRT FELELŐS FOLYAMATOK PATOMECHANIZMUSA

Mivel magyarázható ez a fokozott rizikó a hipertónia és a dyslipidaemia együttes előfordulása esetén? Mind a magasvérnyomás-betegség, mind a hypercholesterinaemia az endothel integritásának, struktúrájának és funkciójának megváltozását eredményezi. Ennek következtében az endothel felszínén fokozott mértékben jelennek meg az adhéziós molekulák, amelyek a keringésben lévő monocyták fokozott kitapadását és subendotheliális térbe való bejutását eredményezik (3. ábra). Az endothel permeabilitásának változása a keringésben lévő koleszterin subendotheliális térbe történő felhalmozódását segíti, amely a makrofágok által termelt szabad gyökök hatására módosul, és a makrofágok felszínén elhelyezkedő scavenger receptorok segítségével kerül felvételre. Az



1. ÁBRA: A HIPERTÓNIA ÉS DYSLIPIDAEMIA OKOZTA BECSÜLT HALÁLOZÁS VILÁGVISZONYLATBAN



A FENT BEMUTATOTT KOCKÁZATOKAT NEGYVENÉVES, NEMDOHÁNYZÓ FÉRFI KOCKÁZATÁHOZ VISZONYÍTJUK, AKINEK TC-SZINTJE 4,7 MMOL/L, SZISZTOLÉS VÉRNYOMÁSA 120 HGMM, GLÜKÓZINTOLERanciÁJA NINCS, EKG-N BALKAMRA- HIPERTROFIA JELEI NEM MUTAKOZNAK, ÉS A CVD KIALAKULÁSÁNAK A VALÓSZÍNŰSÉGE NYOLC ÉV ALATT 1,5%.

2. ÁBRA: A GLOBÁLIS KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT

így felvett koleszterin nem fejt ki olyan feed back hatást, amely a makrofágok további koleszterin felvételét meggátolná, és az ateroszklerózis kezdeti lépéseként ún. habos sejtek alakulnak ki (7) (4. ábra).

Ezt a folyamatot a magasvérnyomás-betegség elősegíti, hiszen hipertóniában a fokozott nyíróerők hatására az endothel hiperpolarizálódása észlelhető, amely a fokozott K⁺-beáramlás következtében, az inozitol foszfáton

10%-os árcsökkenés

CORPRIL
ramipril

A legkedvezőbb árú 30 x-os ramipril filmtabletta¹

1,25 mg 1,25 mg 1,25 mg 1,25 mg
2,5 mg 2,5 mg 2,5 mg 2,5 mg
5 mg 5 mg 5 mg 5 mg
10 mg 10 mg 10 mg 10 mg

A HIPERTÓNIÁTÓL – A PREVENCIÓIG²

Medico Uno Gyógyszermarketing Kft.
2051 Biatörbágy, Viadukt u. 12.
E-mail: corpril@medicouno.hu

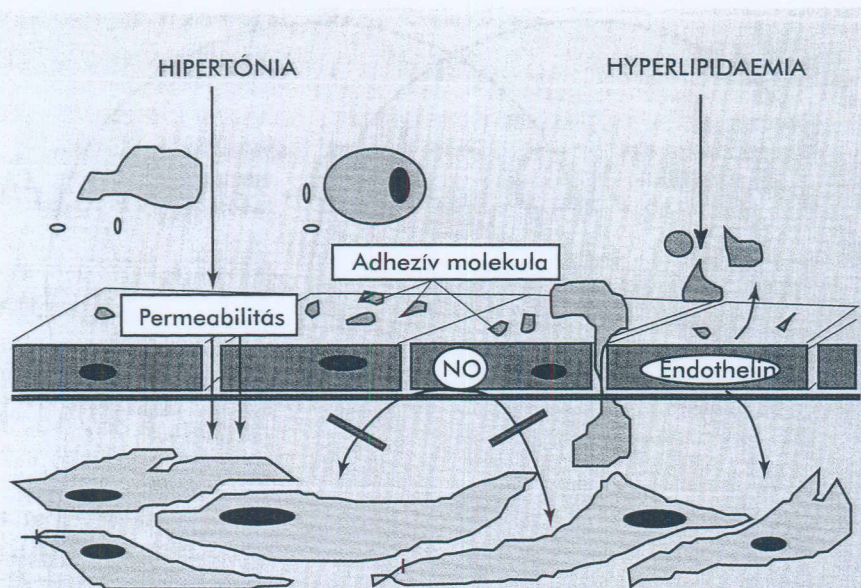
M
MEDICO UNO

RANBAXY

Kérjük, CORPRIL rendelése előtt olvassa el a részletes alkalmazási előírást! CORPRIL 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg és 10 mg alkalmazási előírás (OGYI-eng. sz.: 26.184/40/2003)

¹ 2005. január 1-jétől 10%-kal csökkent a Corpril terítési díja: Egészségügyi Közlöny LV. évf. 2. szám (2005. január 28.);

² Corpril terápiás javallatok: cardio- és cerebrovaszkuláris események megelőzése, hipertónia, cardialis decompensatio és nephropathia kezelése



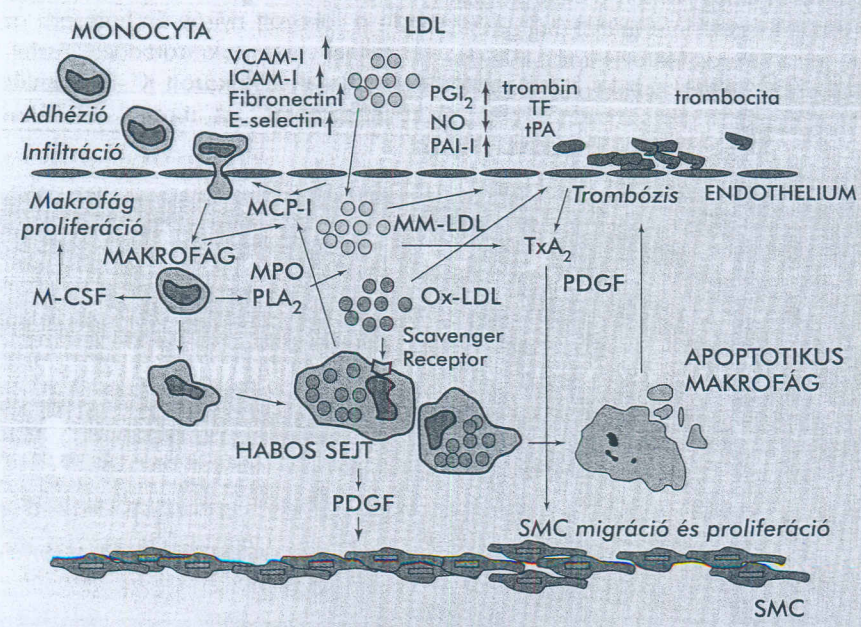
3. ÁBRA: A HIPERTÓNIA ÉS HYPERLIPIDAEMIA HATÁSA AZ ENDOTHELFUNKCIÓRA

keresztül, a proteinkináz-C aktivitásának növekedését váltja ki. Ennek következtében a citoplazmában elhelyezkedő NF κ B elveszíti gátló fehérjéjét, és a sejtmagba jut (8). Transzkripcionális szinten fokozza az előbb említett adhéziós molekulák expresszióját, és hatással van a vérnyomás szabályozására, illetve az ateroszklerózis progressziójában szerepet játszó egyéb fehérjék szintézisére (9) (5. ábra).

A hypercholesterinaemia is módosítja az endothel funkcióját, mivel a membrán struktúráját meghatározó koleszterin/fosfolipid arányt megváltoztatja, így módosulnak a membránhoz kötött

receptorfunkciók. Másrészt a dyslipidaemia gyakran az endogén képzés fokozódásának eredménye. A sejtek fokozott koleszterinszintézise azt eredményezi, hogy nagyobb mértékben termelődnek a koleszterin előanyagai, mint pl. a geranil-geranil pirofoszfát és farnesil-pirofoszfát. Ezek a sejtekben lévő fehérjékhez kötődve azok prenilizációját hozzák létre, elősegítve a sejtproliferációban és differenciálódásban jelentős szerepet játszó egyes fehérjék membránhoz való kapcsolódását és aktivációját. Az előbb említett mechanizmusok lehetséges szerepét igazolja az is, hogy egér simaizom sejttenyé-

4. ÁBRA: AZ ENDOTHELFUNKCIÓ VÁLTOZÁSÁNAK SUBENDOTHELIALIS KÖVETKEZMÉNYEI

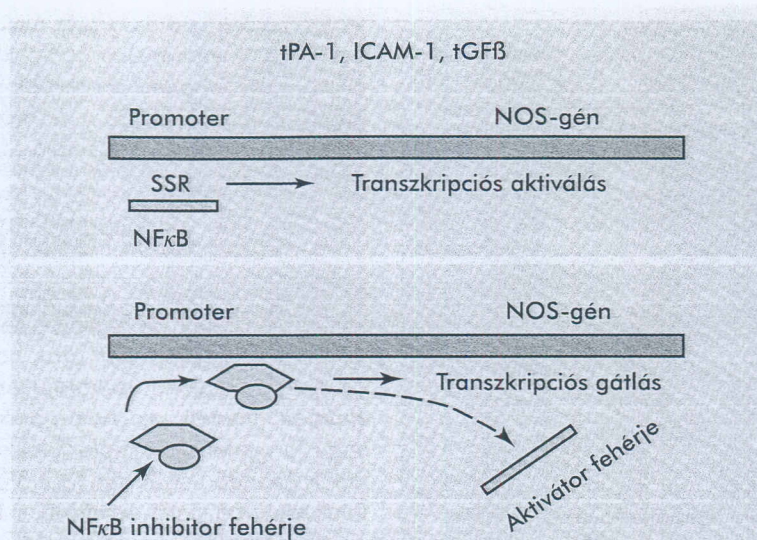


szethez adott LDL fokozza az angiotenzin-II 1. típusú (AT-II₁) receptor expresszióját (10). Koleszterinnel etetett nyulakban nő a szérumban LDL-szint, amelyet az AT-II₁ típusú receptor fokozott expressziója kísér (11, 12). Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy a vérnyomás szabályozásban jelentős szerepet játszó AT-II₁ típusú receptorok expressziójának növekedését a hypercholesterinaemia elősegíti, amely így emelheti a vérnyomását.

A HIPERTÓNIA ÉS A HYPERCHOLESTERINAEMIA KAPCSOLATA, A GYÓGYSZERES KEZELÉS LEHETŐSÉGEI

A hypercholesterinaemia és a hipertónia közötti kapcsolatot igazolja az is, hogy az antihipertenzív és a koleszterinszintet csökkentő gyógyszerek hasonló hatást fejtenek ki a dyslipidaemia indukálta ateroszklerózisban. Mind az ACE-gátlók, az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB), a kalciumcsatorna-blokkolók és a statinok is csökkentik az oxidatív stresszt, az LDL oxidációját, a makrofágok subendotheliális térbe való bejutását és a PAI-1 termelését (13, 14, 15, 16, 17).

A gyulladás és az ateroszklerózis közötti kapcsolatot számos experimentális és klinikai vizsgálat is bizonyította. Weber vizsgálata szerint hypercholesterinaemiás állatok statinkezelése csökkentette az artériafal gyulladásának jeleit (16). A CARE-vizsgálatban a pravastatin adását követően a gyulladás egyik jellegzetes markerének, a CRP-nek a csökkenését mutatták ki (18). Chobanian vizsgálata szerint az ACE-gátlás és az angiotenzin-II 1. típusú receptor-blokkolása csökkentette az érfal gyulladását (13). Ezt a hatását az NF κ B aktiválás gátlásán keresztül érik el az ACE-gátlók és az ARB-k (19). Dechoud és mtsai. renint és angiotenzint fokozottan expresszáló transzgén állatmodellen vizsgálták a cerivastatin hatását. Az állatokban hipertónia, szívelégtelenség, a gyulladásos események fokozódása figyelhető meg, amelyek az állatok korai pusztulásához vezetnek. A cerivastatin gátolja fenti folyamatokat és növeli az állatok élettartamát (20). Aortastenosisos egerekben magasvérnyomás-betegség és az ACE-aktivitás fokozódása figyelhető



5. ÁBRA: SHEAR STRESSZ HATÁSA AZ ENDOTHELIÁLIS FEHÉRJÉK SZINTÉZISÉRE

meg. A simvastatin alkalmazása ugyanakkor csökkenti a vérnyomást és az ACE aktivitását (21). *Nickenig és mtsai.* hypercholesterinaemiás egyéneket vizsgálva azt észlelték, hogy az AT-II 1. receptor expressziója kétszeres az egészséges kontrollokhöz képest. A statinkezelés ugyanakkor csökkenti az AT₁-receptor expressziót (22). *Glorioso és mtsai.* hipertóniás, hypercholesterinaemiás betegeken azt találták, hogy a statinkezelés nemcsak az LDL-szintet, de a vérnyomást is csökkenti (23). A TREND-tanulmány alcsoportelemzése arra hívta fel a figyelmet, hogy az ACE-gátló quinapril a különböző LDL-koleszterinszinttel rendelkező egyénekben eltérő vazodilatációs hatást fejtett ki (24). Ez arra utalhat, hogy a hypercholesterinaemia módosíthatja az ACE-gátló hatékonyságát. Ugyanakkor az ALLHAT-vizsgálatban a pravastatin a szokásosan kezelt betegcsoporttal összehasonlítva enyhe és közepes

hipertóniásokban nem csökkentette szignifikánsan a kardiovaszkuláris eseményeket (25).

Az ASCOT-tanulmány lipid ágában 10 ezer mérsékelt hypercholesterinaemiás beteget kezeltek kalciumcsatorna-blokkolóval, ACE-gátlóval, β -blokkolóval vagy diuretikummal. A betegek egyik fele ezen kívül 10 mg atorvastatin kezelésben is részesült. A lipidcsökkentő kezelésben részesülőknél az összkoleszterin 24%-kal, míg az LDL-koleszterin 35%-kal csökkent. A hároméves követés során nem észleltek különbséget sem a szisztolés, sem a diasztolés vérnyomásban az atorvastatinnal kezelt és a lipidcsökkentő gyógyszert nem kapó csoport között (26).

Az eredmények arra utalnak, hogy a korábban experimentális és klinikai vizsgálatokban igazolt koleszterincsökkentő kezelés vérnyomáscsökkentést kiváltó, illetve potenciózó hatása nagy

klinikai tanulmányokban egyértelműen nem igazolódott. A Scandinavian Simvastatin Survival Study post hoc analízise azt mutatta, hogy a simvastatin a magas diasztolés tenziójú betegek vérnyomására szinergisztikus hatást fejtett ki (27).

A Brisighella Heart Study-ban a kezeletlen hipertóniás betegeknél alkalmazott statin monoterápia csökkentette a vérnyomást, és javult az endothel dependens vazodilatáció is. A simvastatin/cholestyramin diabéteszes betegeknél történő alkalmazása a diasztolés vérnyomás csökkenését eredményezte. A PHYLLIS-tanulmányban pravastatin és ACE-gátló együttes alkalmazása fokozta a vérnyomáscsökkentő hatást, míg a pravastatin és diuretikum kombinációja nem befolyásolta a tenziót (28).

A különböző vizsgálatok eltérő eredményeinek hátterében az állhat, hogy a vérnyomást számos tényező, mint pl. a mozgásszegény életmód, túlzott zsíres és nátriumfogyasztás, alacsony kalciumfogyasztás, élvezeti szerek, stresszhatások is befolyásolják. A különböző vizsgálatokba bevont betegeket fenti paraméterek alapján nem vizsgálták.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az eddigi eredmények alapján megállapítható, hogy az antihipertenzív gyógyszerek, és a lipidcsökkentő kezelés együttes alkalmazása elősegítheti a hatékonyabb vérnyomáscsökkentést, amely azzal magyarázható, hogy ezen a téren szinergikus hatás figyelhető meg a két gyógyszer-csoport között (16, 29).

A hypercholesterinaemia és a hipertónia is fokozza az oxidatív stresszt, amelynek következtében egyrészt a nit-

20 mg **LIPIDCSÖKKENTÉSRE¹**

STROKE?

20

SIMVOR

40

MEGELŐZHETŐ!

40 mg **NAGY KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATÚ BETEGEKNE**

LIPIDSZINTTŐL FÜGGETLENÜL^{1,2}

RANBAXY

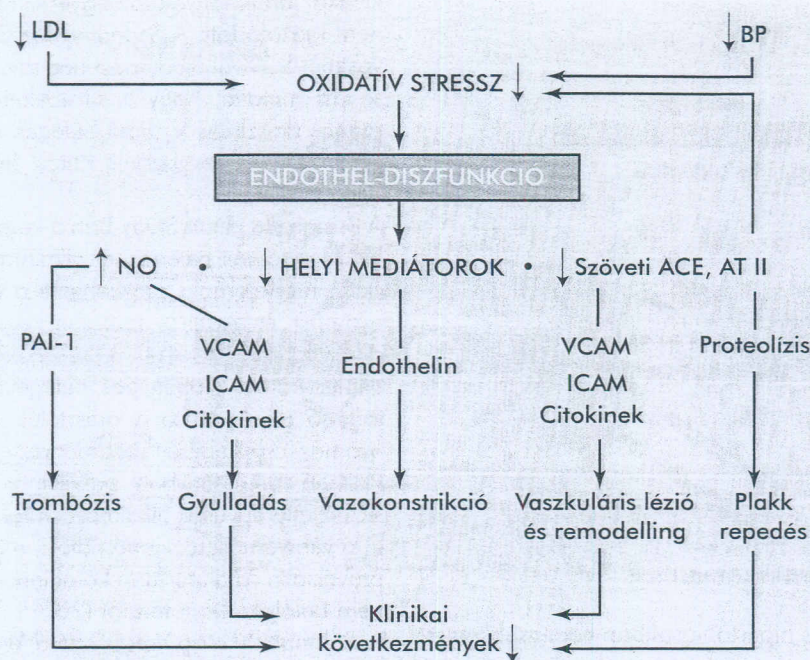
1

Kérjük, SIMVOR rendelése előtt gondosan olvassa el a részletes alkalmazási előírást!

1 Simvor 10 mg, 20 mg, 40 mg alkalmazási előírás (QGY-eng. száma: 24.747/41/2003)

2 A szívoszorúer-betegség fokozott kockázata esetén (hyperlipidaemiával vagy anélkül), azaz olyan betegeknél, akik diabéteszben szenvednek, az anamnézisében stroke, ill. egyéb cerebrovaszkuláris vagy perifériás érrendszeri megbetegedés szerepel, valamint akik szívoszorúer-betegségben szenvednek

Medica Uno Gyógyszarmarketing Kft.
2051 Budaörs, Várdi út 12.
E-mail: simvor@medicauno.hu, 06 23 50 10 00



6. ÁBRA: A HYPERCHOLESTERINAEMIA ÉS HIPERTÓNIA ENDOTHEL-DISZFUNKCIÓT KIVÁLTÓ HATÁSA ÉS ANNAK KÖVETKEZMÉNYE

rogén monoxid (NO) termelés csökkenése, másrészt endothelin, ACE₁, angiotenzin-II és angiotenzin-receptor expressziójának fokozódása figyelhető

meg. Fentiek endothel-diszfunkciót eredményeznek, növekszik a protrombotikus aktivitás (6. ábra). A koleszterinszint csökkentés gátolja ezt a folya-

matot, így fokozza az NO-termelést és csökkenti az endothelin, ACE₁, angiotenzin-II és angiotenzin-receptor expressziót, így fokozhatja a vérnyomáscsökkentő hatást és lassíthatja az ateroszklerózis folyamatát.

A JÖVŐ LEHETŐSÉGEI

Ez a mechanizmus és a korábbi klinikai tanulmányok eredményei késztették Wald és munkatársát arra, hogy a „polypill” tabletta alkotójaként a statinok mellett az ACE-gátlóknak vagy angiotenzin-receptor-blokkolóknak is állandó helyük van (30). Vizsgálatuk szerint a statin, a tiazid, a béta-receptor-blokkoló, az ACE-gátló vagy angiotenzin-receptor-blokkoló, illetve a folsav és az aszpirin együttes, egy tablettában történő alkalmazása az ISZB 88%-os, a stroke 80%-os csökkenését eredményezheti.

Gondolatmenetük alapján az 55 év-nél idősebb populációban a fenti tablettát szedők 1/3-ánál az iszkémiás szívbetegség kialakulása 11 évvel késleltethető. Fenti hipotézis bizonyításához multicentrikus tanulmányok sorozatai szükségesek.

IRODALOM

- Mensah GA. The global burden of hypertension: good news and bad news. *Cardiol Clin* 2002; 20: 181–185.
- World Health Organization. World Health Report 2002. Geneva, Svájc.
- Selby JV, Peng T, Karter AJ, et al. High rates of co-occurrence of hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol, and diabetes mellitus in a large managed care population. *Am J Manag Care* 2004; 10 (2 Pt2):163–170.
- Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, et al. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; 2: 933–936.
- Stamler. In: Marmot M, Elliott P, editors. *Oxford Medical Publications*; 1992.
- Kannel W. In: *Hypertension: Pathophysiology and Treatment*. New York: McGraw-Hill, Inc.; 1977. p. 888–909.
- Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 2001; 15: 2073–2084.
- Malek AM, Izumo S. Molecular aspects of signal transduction of shear stress in the endothelial cell. *J Hypertens* 1994; 12: 989–999.
- Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 331: 168–170.
- Nickenig G, Sachinidis A, Michaelsen F, et al. Up-regulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997; 95: 473–478.
- Nickenig G, Jung O, Strehlow K, et al. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin-I receptor expression. *Am J Physiol* 1997; 272: H2701–2707.
- Yang BC, Phillips MI, Mohuczy D, et al. Increased angiotensin II type 1 receptor expression in hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1433–1439.
- Chobanian AV. 1989 Corcoran lecture: adaptive and maladaptive responses of the arterial wall to hypertension. *Hypertension* 1990; 15: 327–331.
- Aberg G, Ferrer P. Effects of captopril on atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: S65–72.
- Hernandez-Presa M, Bustos C, Ortego M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-kappa B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95: 1532–1541.
- Weber C, Erl W, Weber KS, et al. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 95: 1532–1541.
- Negre-Aminou P, van Vliet AK, van Erck M, et al. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors: comparison with other human cell types. *Biochimica et Biophysica Acta* 1997; 1345: 259–268.
- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 207–2011.
- Kranzhofe R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1623–1629.
- Dechend R, Fiebeler A, Lindschau C, et al. Modulating angiotensin II-induced inflammation by HMG Co-A reductase inhibition. *Am J Hypertens* 2001; 14: S55–61.
- Luo JD, Zhang WW, Zhang GP, et al. Simvastatin inhibits cardiac hypertrophy and angiotensin-converting enzyme activity in rats with aortic stenosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 903–908.
- Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, et al. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; 100: 2131–2134.
- Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999; 34: 1281–1286.
- Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing

- Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258–265.
25. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
 26. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, for the ASCOT investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
 27. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
 28. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. *PHYLLIS* study group. *J Hypertens* 2001; 19: 79–188.
 29. Hope S, Brecher P, Chobanian AV. Comparison of the effects of AT1 receptor blockade and angiotensin converting enzyme inhibition on atherosclerosis. *Am J Hypertens* 1999; 12: 28–34.
 30. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.

A CIKK MEGJELENÉSÉT
A MEDICO UNO KFT.
TÁMOGATJA



CORPRIL
ramipril

SIMVOR
simvastatin

ZANIDIP

lercanidipin

COR05/017