

Przeciwmiażdżycowe właściwości inhibitorów enzymu konwertującego i hipotensyjne inhibitorów reduktazy HMG-Co

Jarosław Wasilewski, Mariusz Gąsior, Elżbieta Adamowicz-Czoch i Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrzu,
 Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Wstęp

Przewlekłe leczenie inhibitorami enzymu konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) niewydolności serca, w większości pochodzenia miażdżycowego, ujawniło nieoczekiwany efekt, a mianowicie zmniejszenie częstości ponownych zawałów serca [1, 2]. Badanie *Heart Outcome Prevention Evaluation* (HOPE) dotyczące choroby wieńcowej u osób z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca potwierdziło, że ramipril ogranicza częstość incydentów sercowo-naczyniowych [3]. Redukcja ta wydaje się większa, niż mogłoby to wynikać jedynie z efektu hipotensyjnego; wyniosła odpowiednio 20% i 25% w odniesieniu do zawału serca i zgonu.

Można zatem zaryzykować stwierdzenie, że inhibitory ACE wykazują działanie ochronne w stosunku do ściany tętnic, wyrażające się stabilizacją zmian miażdżycowych.

Badania doświadczalne dostarczają dowodów aterogennego wpływu pobudzenia układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). U myszy z deficytem apolipoproteiny E wlew angiotensyny II, niezależnie od wzrostu ciśnienia tętniczego, wzmacnia i przyspiesza proces miażdżycowy [4, 5], natomiast hamowanie układu RAA zwalnia progresję miażdżycy [6–9]. Bloker receptorów AT₁ — losartan — zmniejsza tworzenie pasm tłuszczowych i zapobiega grubieniu ściany aorty [7]. U królików z defektem receptora dla lipoproteiny LDL progresję

miażdżycy hamuje inny bloker receptorów AT₁ (CS-866), lecz nie prawastatyna, choć oba leki łącznie wykazują działanie synergistyczne [9]. Badania te wskazują na udział układu RAA w procesie miażdżycowym, za czym dodatkowo przemawia fakt, że nadciśnienie z wysoką reninemią jest czynnikiem ryzyka zawału serca i incydentów naczyniowych [10].

Mechanizmy, w wyniku których aktywacja pobudza, a hamowanie układu RAA zwalnia postęp miażdżycy i zapobiega powikłaniom sercowo-naczyniowym, nie są do końca poznane. Uważa się, że blokada układu RAA wywołuje efekt antyoksydacyjny, przeciwzapalny, przywraca lub poprawia reaktywność tętnic na czynniki naczyniorozkurczkowe, a co się z tym wiąże — stabilizuje zmiany miażdżycowe niezależnie od obniżania ciśnienia tętniczego.

Układ renina-angiotensyna

Angiotensyna II powstaje w dwóch etapach. Pierwszy to zależna od reniny konwersja angiotensynogenu do dziesięciopeptydu angiotensyny I. Drugi etap polega na hydrolizie angiotensyny I do angiotensyny II przy udziale enzymu konwertującego. Znane są alternatywne (niezależne od ACE) szlaki wytwarzania angiotensyny II, których aktywność wzrasta w przebiegu miażdżycy [11].

W wielu tkankach występują lokalne układy renina-angiotensyna (RA), między innymi w śród-błonku, mięśniach gładkich naczyń, sercu oraz miocytach. Jedynie 10% całej puli angiotensyny II znajduje się w surowicy krwi [12]. Większość powstaje w układach auto- i parakrynnym. U transgenicznych myszy pozbawionych tkankowego ACE rozwija się ciężka hipotonia pomimo prawidłowego stężenia angiotensyny II w osoczu.

Bez względu na miejsce i szlak powstania angiotensyna II oddziałuje poprzez dwa typy receptorów

Adres do korespondencji: Dr med. Jarosław Wasilewski
 III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śl.AM
 Śląskie Centrum Chorób Serca
 ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze

Nadesłano: 9.04.2003 r.

Przyjęto do druku: 17.04.2003 r.

zlokalizowanych na powierzchni komórek: typ 1 (receptory AT_1) i typ 2 (receptory AT_2). Mimo że należą one do tej samej rodziny, ich aktywacja wywołuje różny efekt biologiczny. Na przykład, pobudzenie receptorów AT_1 powoduje skurcz naczyń, działa inotropowo dodatnio, nasila proliferację komórek mięśni gładkich w przeciwieństwie do receptorów AT_2 , które wywołują efekt naczyniorozkurczowy, inotropowo ujemny i antyproliferacyjny. U myszy pozbawionych genu kodującego receptor AT_2 działanie presyjne angiotensyny II ulega spętęgowaniu, a wytwarzanie tlenu azotu i bradykini — zmniejszeniu.

Receptory AT_2 są licznie reprezentowane w tkankach w okresie płodowym [13]. U osobników dorosłych dominują receptory AT_1 . W sercu szczura występują na powierzchni około 40% komórek mięśniowych, podczas gdy receptory AT_2 tylko na powierzchni około 10% miocytów [14].

Leki blokujące receptory AT_1 (sartany) pośrednio zwiększają aktywację receptorów AT_2 poprzez skierowanie na nie wpływu angiotensyny II. Zjawisko to ilustruje następujące doświadczenie. Blokada AT_1 za pomocą losartanu znosi odpowiedź ciśnieniową na angiotensynę II, podczas gdy zależna od AT_2 faza hipotensyjna jest zachowana. Równoczesna blokada receptorów AT_2 znosi reakcję hipotensyjną [14]. Oznacza to, że przynajmniej częściowo efekt blokady AT_1 można wiązać ze zwiększoną aktywacją receptorów AT_2 .

Efekt biologiczny angiotensyny II zależy od gęstości obu typów receptorów i ich wzajemnego stosunku. W niedokrwiennym uszkodzeniu mięśnia sercowego obserwuje się wzrost gęstości receptorów AT_2 , co sugeruje cofanie się programu genetycznego komórek w kierunku płodowego [15]. Zjawisko to może odgrywać ważną rolę w przebiegu procesów naprawczych.

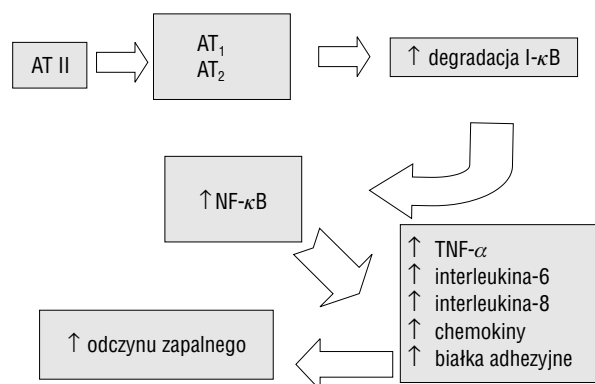
Wzrost ekspresji receptorów AT_1 stwierdzono u osób z takimi czynnikami ryzyka miażdżycy, jak: hipercholesterolemia [16], hiperinsulinizm [17] i hipostrogenizm [18]. Gęstość receptorów AT_1 jest bowiem regulowana nie tylko ujemnym sprzężeniem zwrotnym ze stężeniem angiotensyny II, lecz jest także kontrolowana przez wiele hormonów, np. insulinę, glikokortykosteroidy, estrogen, progesteron, aldosteron, oraz czynniki, takie jak: lipoproteiny o małej gęstości (LDL), stężenie sodu, wolne rodniki [19]. Istnieje pogląd, że w miażdżycy ulega zaburzeniu ujemne sprzężenie zwrotne pomiędzy angiotensyną II a gęstością receptorów AT_1 , zwłaszcza w tkankowych układach renina + angiotensyna [20].

Pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron a nasilenie odczynu zapalnego

Miażdżycę można zdefiniować jako przewlekłą chorobę zapalną ściany tętnic z hiperergicznym odczynem wytwórczym [21, 22]. Stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [23, 24], a także takich substancji, jak rozpuszczalne cząsteczki adhezyjne (ICAM-1, *intracellular adhesion molecule*; VCAM-1, *vascular adhesion molecule*) [25], interleukina 6 [26], stanowią niezależne czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W badaniu *Physicians Health Study* potwierdzono, że ryzyko udaru mózgu wzrasta 2-krotnie, a zawału serca 3-krotnie u osób z najwyższego kwartyla stężeń CRP [24].

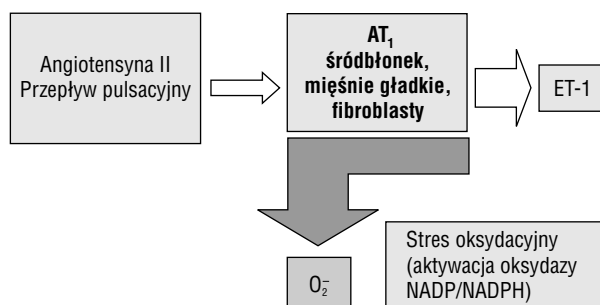
Błaszka miażdżycowa wykazuje aktywność metaboliczną i podlega stałej przebudowie, a jej predyspozycja do pęknięcia lub owróżdzenia zależy od nasilenia odczynu zapalnego [27, 28]. Aktywacja receptorów angiotensyny II, zwłaszcza AT_1 , wzmacnia odczyn zapalny, a przez to sprzyja jej destabilizacji [29]. Przykładowo apoptozę mięśni gładkich poprzedzającą pęknięcie blaszki miażdżycowej pobudza angiotensyna II, a przeciwdziała jej blokada receptorów AT_1 [30].

Za nasilenie odczynu zapalnego zależnego od angiotensyny II odpowiedzialne są głównie dwa mechanizmy: stres oksydacyjny oraz aktywacja transkrypcyjnego czynnika jądrowego kappi B ($NF-\kappa B$) (ryc. 1–3). Transkrypcyjny czynnik jądrowy kappi B bierze udział w regulacji ekspresji genów kodujących liczne cytokiny zapalne, takie jak: czynnik nekrotyczny α , interleukiny, niektóre chemokiny, cząsteczki adhezyjne i inne [31]. Pobudzenie recep-



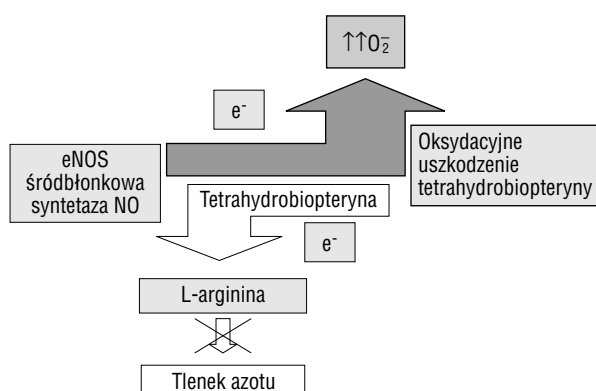
Rycina 1. Aktywacja czynnika jądrowego kappi B

Figure 1. Activation of nuclear factor kappa B



Rycina 2. Stres oksydacyjny i powstawanie anionu nadtlenkowego

Figure 2. Oxidative stress and superoxide production



Rycina 3. Stres oksydacyjny w mechanizmie oksydacyjnej destrukcji tetrahydrobiopteriny

Figure 3. Oxidative stress and oxidative destruction of tetrahydrobiopterin

torów AT_1 i AT_2 , pośrednio poprzez rozkład czynnika hamującego ($I\text{-}\kappa\text{B}$), aktywuje $\text{NF-}\kappa\text{B}$ [32] (ryc. 1). Tlenek azotu oraz inhibitory reduktazy HMG-Co (statyny) zwiększają wytwarzanie $I\text{-}\kappa\text{B}$, a tym samym wykazują aktywność przeciwzapalną [33, 34]. U królików z indukowaną miażdżycą chinalapryl hamuje $\text{NF-}\kappa\text{B}$ i obniża stężenie cytokin [35].

Stres oksydacyjny

Pobudzenie receptorów AT_1 jest jednym z głównych źródeł wolnych rodników tlenowych [36, 37] i wiąże się ze zwiększeniem stężenia nadtlenczków w układzie naczyniowym [38].

Komórki śródbłonna, mięśnie gładkie i fibroblasty posiadają system enzymów aktywowanych przez angiotensynę II. Enzymy te do produkcji anionu nadtlenkowego (O_2^-) wykorzystują oksydazę NADP (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) i/lub NADPH (*reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) (ryc. 2) [36–38]. W innym

mechanizmie stresu oksydacyjnego uczestniczy śródbłonkowa syntetaza tlenku azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthetase*) [39, 40] (ryc. 3), której kofaktorem jest tetrahydrobiopteryna. W przypadku oksydacyjnej destrukcji tetrahydrobiopteryny eNOS przenosi elektron nie do L-argininy, lecz do atomu tlenu [41]. Stres oksydacyjny prowadzi zatem do deficytu tlenku azotu we wspomnianym mechanizmie oksydacyjnej destrukcji tetrahydrobiopteryny, a także poprzez bezpośrednią inaktywację tlenku azotu przez O_2^- . Anion nadtlenkowy łączy się bowiem z NO w nadtlenek azotynu (ONOO) [42]. Nadmiar O_2^- wytwarzany w wyniku zwiększonej aktywacji receptorów AT_1 ma następujące działanie:

- wzmacnia stres oksydacyjny (oksydacyjna destrukcja tetrahydrobiopteryny);
- zmniejsza aktywność tlenku azotu (powstawanie ONOO^-);
- jest źródłem nadtlenuku wodoru (H_2O_2).

Nadmierne wytwarzanie wolnych rodników tlenowych stwierdzono w niewydolności serca, hipercholesterolemii, nadciśnieniu tętniczym i cukrzycy [43]. Uczestniczą one w wielu mechanizmach uznawanych za istotne na poszczególnych etapach rozwoju miażdżycy. Nadtlenek wodoru pobudza proliferację mięśni gładkich [44]. Wraz z nadtlenckiem azotynu biorą udział w utlenianiu lipoprotein. Aktywacja AT_1 poprzez zwiększenie gęstości receptorów dla utlenianych LDL sprzyja tworzeniu komórek piankowatych [45]. Stres oksydacyjny pobudza ekspresję genów odpowiedzialnych za wytwarzanie cząsteczek adhezyjnych dla leukocytów i monocytów (VCAM-1, ICAM-1), związków chemotaktycznych dla monocytów (MCP-1, *monocyte chemotactic protein-1*) [46] oraz zwiększa aktywność metaloproteinaz [47].

Nadmiar anionu nadtlenkowego prowadzi do dysfunkcji śródbłonna, polegającej na nieprawidłowej reakcji ściany tętnicy na czynniki naczyniorozkurczowe. Powodem tego zjawiska jest głównie niedobór tlenku azotu, a ilustruje je doświadczenie, w którym inhibitor syntetazy tlenku azotu upośledza rozkurcz tętnicy ramiennej prowokowany acetylocholiną [48]. Fichtlscherer i wsp. wykazali, że podwyższone stężenie CRP stanowi niezależny czynnik prognostyczny występowania dysfunkcji śródbłonna [49].

Dysfunkcja śródbłonna

Pomiędzy ścianą naczynia a przepływającą krwią zachodzi stała interakcja zarówno humoralna, jak i mechaniczna, zależna od przepływu krwi i częstości tętna. Śródbłonek ze względu na swoje

strategiczne położenie stanowi swoisty „mechanoreceptor”, który aktywnie uczestniczy w regulacji przepływu, głównie poprzez wydzielanie substancji rozkurczających ścianę naczynia. Zaburzenia czynności śródbłonna upośledzają zdolność tętnicy do utrzymania podstawowego laminarnego profilu przepływu krwi, zwłaszcza w sytuacjach wymagających jego zwiększenia. Ponadto bodźce naczyniorozkurczowe mogą wówczas prowokować skurcz naczyń [50]. Odpowiedzią na wzrost naprężenia ścinającego zamiast relaksacji i zwolnienia prędkości przepływu jest w tej sytuacji skurcz tętnicy. Taką patologiczną reakcję obserwuje się podczas testu oziębieniowego lub po acetylocholinie; stanowi ona jeden z najwcześniejszych objawów zaburzeń czynności śródbłonna [51, 52], a jej nasilenie ma znaczenie prognostyczne [53]. Gare i wsp. wykazali, że wysiłek fizyczny powoduje skurcz tętnic wieńcowych w miejscach zmienionych miażdżycowo i rozkurcz w segmentach angiograficznie prawidłowych [54].

Tendencja do przepływu turbulentnego w punktach zwiększonego ryzyka lokalizacji zmian miażdżycowych może być odpowiedzialna za miejscowe podtrzymywanie odczynu zapalnego (mechaniczna odpowiedź naczyń na uraz), zwłaszcza jeżeli towarzyszą jej zaburzenia reologiczne krwi. Reaktywność tętnic oporowych i filtracja kapilarna determinują zależność pomiędzy gęstością krwi a ciśnieniem tętniczym. Wlew angiotensyny II powoduje wzrost gęstości krwi w wyniku zwiększenia filtracji kapilarnej [55]. Zmiana reologicznych właściwości krwi w wyniku pobudzenia układu RAA może sprzyjać występowaniu przepływu turbulentnego. Jego miarą jest bowiem bezmianowa liczba Reynoldsa (Re) opisana wzorem:

$$Re = g \times V \times d/\eta$$

gdzie: g — gęstość, V — prędkość przepływu (zwiększa się w miejscach patologicznej reakcji skurczowej towarzyszącej dysfunkcji śródbłonna), d — wymiar poprzeczny przekroju naczynia (w razie przekroju kołowego jest to średnica naczynia), h — lepkość krwi.

Turbulencja wywołuje o wiele większą siłę tarcia na ściany naczynia (uraz śródbłonna) niż przepływ laminarny, a sprzyja jej odpowiedni stosunek lepkości do gęstości krwi, wystarczająco duża średnica naczynia i prędkość przepływu. Czynniki te determinują lokalizację zmian miażdżycowych, mimo że wzrost gęstości receptorów AT_1 dotyczy głównie tętniczek oporowych [16–18], a czynniki ryzyka mają charakter ogólnoustrojowy.

W badaniu *Trial on Reversing Endothelial Dysfunction* (TREND) wykazano, że możliwa jest farmakologiczna korekcja nieprawidłowej czynności śródbłonna. Sześciomiesięczne leczenie chinalaprylem zmniejsza nasilenie reakcji skurczowej lub nawet powoduje powrót prawidłowej odpowiedzi naczyń na acetylocholinę [56], a tym samym przywraca zdolność naczyń do regulacji profilu przepływu krwi. Również blokada receptorów AT_1 poprzez zmniejszenie stresu oksydacyjnego przywraca prawidłową czynność śródbłonna [57]. Normalizację reaktywności tętnic obserwuje się także po leczeniu hipolipemizującym [58, 59].

Hipercholesterolemia i inne czynniki ryzyka a gęstość receptorów AT_1

Zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych pod wpływem leczenia statynami tłumaczy się stabilizacją blaszek miażdżycowych, polegającą na ich przemianie jakościowej, a nie redukcją stopnia zwężenia [60, 61]. U zwierząt doświadczalnych obniżenie stężenia cholesterolu zmniejsza liczbę komórek zapalnych oraz wielu mediatorów odczynu zapalnego [61]. U ludzi o osłabieniu odczynu zapalnego po leczeniu prawastatyną świadczy pośrednio obniżenie stężenia CRP, niezależne od zmiany profilu lipidowego, przy czym do największej redukcji incydentów sercowo-naczyniowych dochodzi u osób z najwyższymi wartościami CRP [62, 63].

Hipercholesterolemia sprzyja wytwarzaniu anionu nadtlenkowego w komórkach śródbłonna [64], a blokada receptorów AT_1 normalizuje jego poziom [65]. Dysfunkcja śródbłonna występuje bowiem nie tylko u chorych z miażdżycą [66], lecz także u osób z czynnikami ryzyka, takimi jak: hipercholesterolemia [67], nadciśnienie tętnicze [68], cukrzyca [67, 69], palących tytoń [70] oraz u kobiet po menopauzie [71]. Jak wynika z badań obserwacyjnych, nadciśnienie i hipercholesterolemia często występują łącznie [72].

Na początku lat 80. zaobserwowano, że odpowiedź naczyń oporowych na angiotensynę II jest osobniczo zmienna [73]. Stopień skurczu zależy bowiem od ekspresji receptorów AT_1 i stosunku receptorów obu typów AT_1 i AT_2 . Wzrost gęstości AT_1 jest charakterystyczny między innymi dla hipercholesterolemii. W izolowanych komórkach mięśni gładkich naczyń lipoproteiny frakcji LDL powodują wzrost, a statyny — zmniejszenie gęstości receptorów AT_1 [74, 75]. U królików karmionych dietą miażdżycogenną lub z wrodzoną hiperlipidemią ekspresja receptorów AT_1 w aorcie wzrasta dwukrotnie.

nie [16, 65]. Wlew angiotensyny II w przypadku hipercholesterolemii powoduje dwukrotnie większy wzrost ciśnienia krwi w porównaniu z osobami z prawidłowym stężeniem cholesterolu [76]. Stopień odpowiedzi hipertensyjnej determinuje stężenie cholesterolu frakcji LDL [77]. Ponadto 4-tygodniowe leczenie statyną wystarcza, aby nastąpiło zmniejszenie zwiększonej w związku z hipercholesterolemią gęstości receptorów AT₁, a reakcja na angiotensynę II uległa normalizacji [76]. Badania przeprowadzone na szczurach z samoistnym nadciśnieniem, a także hodowla komórek mięśni gładkich potwierdzają, że leczenie statynami zmniejsza ekspresję receptorów AT₁ [75, 78, 79]. W nadciśnieniu pierwotnym prawastatyna hamuje reakcję presyjną na wlew angiotensyny II [80]. Glorioso i wsp. [81] oraz Ferrier i wsp. [82] wykazali, że u osób z nadciśnieniem tętniczym statyny wykazują cechy leku hipotensyjnego.

Obserwacje te sugerują, że obniżenie ciśnienia w trakcie leczenia statynami wynika ze zmniejszenia gęstości receptorów AT₁ w naczyniach oporowych, poprawy czynności śródbłonna, spadku oporu obwodowego i zwolnienia szybkości fali tętna [34].

Również w hipoestrogenizmie [18, 83] i hiperinsulinemii [17] wzrasta ekspresja receptorów AT₁. Po doświadczalnej owariektomii gęstość receptorów AT₁ zwiększa się prawie dwukrotnie, a suplementacja estrogenami normalizuje ich liczbę, zmniejszając tym samym produkcję wolnych rodników tlenowych i hipertensyjną odpowiedź na angiotensynę II [18]. W hodowli komórek mięśni gładkich estradiol zmniejsza ekspresję genów dla AT₁ [84]. Ochronny wpływ płci żeńskiej na występowanie miażdżycy można wiązać z „fizjologicznym zmniejszeniem” gęstości receptorów AT₁ w okresie przedmenopauzalnym, natomiast wzrost ryzyka u starszych kobiet — z deficytem estrogenów i wzrostem ekspresji receptorów AT₁.

Prospektywna obserwacja chorych na cukrzycę typu 2 potwierdziła dodatnią zależność pomiędzy stężeniem insuliny a częstością występowania chorób układu sercowo-naczyniowego [85]. Odpowiedź ciśnienia tętniczego na angiotensynę II ściśle koreluje ze stopniem insulinooporności [86]. W przypadku hiperinsulinemii aktywność naczynioskurczowa angiotensyny II wzrasta [87, 88], a blokada receptorów AT₁ normalizuje nadciśnienie prowokowane fruktozą [89].

Wzrost gęstości receptorów AT₁ stanowi więc wspólny mechanizm, w wyniku którego czynniki ryzyka, takie jak: hipercholesterolemia, hiperinsulinemia i hipoestrogenizm, sprzyjają procesowi miażdżycowemu. Wyjaśnia także fakt często towarzyszącego im nadciśnienia tętniczego.

Podsumowanie

Na podstawie wyników badań doświadczalnych oraz obserwacji klinicznych można stwierdzić, że:

1. Dysfunkcji śródbłonna u chorych z miażdżycą tętnic lub u osób z czynnikami jej ryzyka towarzyszy zwiększenie gęstości receptorów AT₁.
2. Pobudzenie receptorów AT₁ aktywuje czynnik jądrowy kappa B, nasila stres oksydacyjny, przez co wzmacnia odczyn zapalny i wywiera wpływ aterogenny. Dysfunkcja śródbłonna i nieprawidłowa reaktywność tętnic na czynniki naczyniorozkurczowe oraz zmiany reologiczne krwi mogą sprzyjać występowaniu lokalnego urazu mechanicznego tętnic w wyniku zaburzeń profilu przepływu krwi (przepływ turbulentny). Zjawiska te mogą przyczyniać się do destabilizacji blaszek miażdżycowych.
3. Inhibitory ACE i statyny hamują stres oksydacyjny, poprawiają reaktywność śródbłonna i stabilizują zmiany miażdżycowe. Efekt ten, przynajmniej częściowo, nie zależy od obniżenia ciśnienia tętniczego (w przypadku inhibitorów ACE) i normalizacji lipidów osocza (w przypadku statyn); można go określić jako plejotropowy również w odniesieniu do inhibitorów ACE.
9. Klinicznym objawem stabilizacji blaszek miażdżycowych pod wpływem przewlekłego leczenia inhibitorami ACE i statynami jest redukcja częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych.

Piśmiennictwo

1. Yusuf S., Sleight P., Garces C. i wsp. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fraction. *Lancet* 1992; 340: 1173–1178.
2. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 294–302.
3. Yusuf S., Sleight P., Pogue F. i wsp. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
4. Weiss D., Kools J.J., Taylor W.R. Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in apo-E-deficient mice. *Circulation* 2001; 103: 448–454.
5. Daugherty A., Manning M., Cassis L.A. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 1605–1612.

6. Kowala M.C., Grove R.I., Alberg G. Inhibitors of angiotensin converting enzyme decrease early atherosclerosis in hyperlipidemic hamsters: fosinopril reduces plasma cholesterol and captopril inhibits macrophage-foam cell accumulation independently of blood pressure and plasma lipids. *Atherosclerosis* 1994; 108: 61–72.
7. Strawn W.B., Chappel M.C., Dean R.H. i wsp. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 2000; 101: 1586–1593.
8. Hayek T., Attians J., Smith I. i wsp. Antiatherogenic and antioxidative effects of captopril in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31: 540–544.
9. Koike H. New pharmacologic aspects of CS-866, the newest angiotensin II receptor agonist. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87 (supl.): 33C–36C.
10. Alderman M.H., Ooi W.L., Cohen H. i wsp. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 1–8.
11. Johnston C.I., Risvanis J. Preclinical pharmacology of angiotensin II receptor antagonists: update and outstanding issues. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 306S–310S.
12. Cushman D.W., Cheung H.S. Concentration of angiotensin-converting enzyme in tissues of the rat. *Biochem. Biophys. Acta* 1971; 20: 261–265.
13. Unger T., Culman J., Gohlke P. Angiotensin II receptor blockade and endorgan protection: pharmacological rationale and evidence. *J. Hypertens.* 1998; 16 (supl. 7): S3–S9.
14. Scheurer D.A., Perrone M.H. Angiotensin type 2 receptors mediate depressor phase of biphasic pressure response to angiotensin. *Am. J. Physiol.* 1993; 264: R917–R923.
15. Busche S., Gallinat S., Bohle R.M. i wsp. Expression of angiotensin AT(1) and AT(2) receptors in adult rat cardiomyocytes after myocardial infarction. A single-cell reverse transcriptase-polymerase chain reaction study. *Am. J. Pathol.* 2000; 157: 605–611.
16. Nickening G., Jung O., Strehlow K. i wsp. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT₁-receptor expression. *Am. J. Physiol.* 1997; 272: H2701–H2707.
17. Nickening G., Röling J., Strehlow K. i wsp. Insulin induces upregulation of vascular AT₁ receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation* 1998; 98: 2453–2460.
18. Nickening G., Bäumer A.T., Grohe C. i wsp. Estrogen modulates AT-1-receptor gene expression *in vitro* and *in vivo*. *Circulation* 1998; 97: 2197–2201.
19. Nickening G., Harrison D.G. The AT₁-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherosclerosis. Stress and atherogenesis. Part I: AT₁ receptor regulation. *Circulation* 2002; 105: 393–396.
20. Nickening G., Harrison D.G. The AT₁-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherosclerosis. Stress and atherogenesis. Part II: AT₁ receptor regulation. *Circulation* 2002; 105: 530–536.
21. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
22. Dones J., Whincup P., Walker M. i wsp. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199–204.
23. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E. i wsp. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–843.
24. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. i wsp. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 973–979.
25. Wallén N.H., Held C., Rehnqvist N. i wsp. Elevated serum intracellular adhesion molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 among patients with stable angina pectoris who suffer cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 1039–1043.
26. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G. i wsp. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 874–877.
27. Van der Wal, Becker A.R., van der Loos C.M. i wsp. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36–44.
28. Moreno P.R., Falk E., Palacios J.F. i wsp. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implication for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775–778.
29. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365–372.
30. Mallat Z., Tedgui A. Apoptosis in the vasculature: mechanisms and functional importance. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 130: 947–962.
31. Barnes P.J., Karin M. Nuclear factor- κ B a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1066–1071.
32. Kranzhöfer R., Browatzki M., Schmidt J. i wsp. Angiotensin II activates the proinflammatory transcription factor nuclear factor- κ B in human monocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 257: 826–828.
33. Peng H.B., Libby P., Liao J.K. Induction and stabilization of I kappa B alpha by nitric oxide mediates

- inhibition of NF-kappa B. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 1414–1419.
34. Dechend R., Fiebeler A., Park J.-K. i wsp. Amelioration of angiotensin II-induced cardiac injury by a 3-hydroxyl-3-methylglutryl coenzyme A reductase inhibitor. *Circulation* 2001; 104: 576–581.
 35. Hernandez-Presa M., Bustos C., Ortego M. i wsp. ACE inhibitor quinalapril reduces the arterial expression of NK-kappa B-dependent proinflammatory factors but not of collagen I in a rabbit model of atherosclerosis. *Am. J. Pathol.* 1998; 153: 1825–1837.
 36. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D. i wsp. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1994; 74: 1141–1148.
 37. Rajagopalan S., Kurz S., Munzel T. i wsp. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alternations of vasomotor tone. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 1916–1923.
 38. Laursen J.B., Rajagopalan S., Galis Z.S. i wsp. Role of superoxide in angiotensin II induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation* 1997; 95: 588–593.
 39. Wang W., Wang S., Yan L. i wsp. Superoxide production and reactive oxygen species signaling by endothelial nitric-oxide synthetase. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 16899–16903.
 40. Shinozaki K., Nishio Y., Okamura T. i wsp. Oral administration of tetrahydrobiopterin prevents endothelial dysfunction and vascular oxidative stress in the aortas of insulin-resistant rats. *Clin. Res.* 2000; 87: 566–573.
 41. Shinozaki K., Kashiwagi A., Nishio Y. i wsp. Abnormal biopterin metabolism is a major cause of impaired endothelium-dependent relaxation through nitric oxide/O₂-imbalance in insulin-resistant rat aorta. *Diabetes* 1999; 48: 2437–2445.
 42. Hensley K., Robinson K.A., Gabbita S.P. i wsp. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 28: 1456–1462.
 43. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress. *Clin. Cardiol.* 1997; 20 (supl. II): 11–17.
 44. Rao G.N., Berk B.C. Active oxygen species stimulate vascular smooth muscle cell growth and proto-oncogene expression. *Circ. Res.* 1992; 70: 593–599.
 45. Morawietz H., Rueckschloss U., Nieman B. i wsp. Angiotensin II induces LOX-1, the human endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Circulation* 1999; 100: 899–902.
 46. Chen X.L., Tummala P.E., Olbrych M.T. i wsp. Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1998; 83: 952–959.
 47. Siwek D.A., Pagano P.J., Colucci W.S. Oxidative stress regulates collagen syntesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001; 280: C53–C60.
 48. Casio P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A. i wsp. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1993; 88: 2541–2547.
 49. Fichtlscherer S., Rosenberg G., Walter D.H. i wsp. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000–1006.
 50. Hecker M., Mulsch A., Bassenge E. i wsp. Vasoconstriction and increased flow: two principal mechanisms of shear stress-dependent endothelial autoide release. *Am. J. Physiol.* 1993; 265: H828–H833.
 51. Zeiher A.M., Drexler H., Wollschlager H. i wsp. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391–401.
 52. McLenachan J.M., Vita J., Fish D. Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branch points. *Circulation* 1990; 82: 1169–1173.
 53. Suwaidi J.A., Hamasaki S. Higano S.T. i wsp. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948–954.
 54. Gare J.E., Hess O.M., Murakami T. i wsp. Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: reversibility by nitroglycerin. *Circulation* 1986; 73: 865–875.
 55. Kenner T. Rewiev. The measurement of blood density and its meaning. *Basic. Res. Cardiol.* 1989; 84: 111–124.
 56. Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C. i wsp. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinalapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: The TREND study. *Circulation* 1996; 94: 258–265.
 57. Prasad A., Tupas-Habib T., Schenke W.H. i wsp. Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2000; 101: 2349–2354.
 58. Treasure C.B., Klein J.L., Weintraub W.S. i wsp. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 481–487.
 59. Stroes E.S., Koomans H.A., deBruin T.W. i wsp. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaem-

- ic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 1995; 346: 467–471.
60. Crisby M., Nordin-Fredriksson G., Shah P.K. i wsp. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103: 926–933.
 61. Buston C., Hernandez-Presa M.A., Ortego M. i wsp. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 2057–2064.
 62. Albert M.A., Danielson E., Rifai N. i wsp. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study *JAMA* 2001; 286: 64–70.
 63. Ridker P.M., Rifai N. Pfeffer M.A. i wsp. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839–844.
 64. Ohara Y., Peterson T.E., Harrison D.G. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 2546–2551.
 65. Warnholtz A., Nickenig G., Schulz E. i wsp. Increased NADH-oxidase mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin angiotensin system. *Circulation* 1999; 99: 2027–2033.
 66. Lieberman E.H., Uehata A., Polak J. i wsp. Flow-mediated vasodilatation is impaired in the brachial artery of patients with coronary disease or diabetes mellitus. *Clin. Res.* 1993; 41: 217A (streszczenie).
 67. Chowiecnyk P.J., Watts G.F., Cockcroft J.R. i wsp. Impaired endothelium-dependent vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. *Lancet* 1992; 340: 1430–1432.
 68. Taddei S., Virdis A., Mattei P. i wsp. Vasodilatation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 929–933.
 69. Johnstone M.T., Creager S.J., Scales K.M. i wsp. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510–2516.
 70. Zeiher A.M., Schachinger V., Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92: 1094–1100.
 71. Lieberman E.H., Gerhard M.D., Uehata A. i wsp. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilatation in postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 936–941.
 72. Castelli W.P., Anderson K. A population at risk: prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham study. *Am. J. Med.* 1986; 80: 23–32.
 73. Gunther S., Gimbrone M.A. Jr, Alexander R.W. Regulation by angiotensin II of its receptors in resistance blood vessels. *Nature* 1980; 287: 230–232.
 74. Nickenig G., Sachinidis A., Michaelsen F. i wsp. Up-regulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997; 95: 473–478.
 75. Wassmann S., Nickenig G., Böhm M. HMG-Co reductase inhibitor atorvastatin downregulates AT₁ receptor gene expression and cell proliferation in vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res.* 1999; 21: 392–393.
 76. Nickening G., Bäumer A.T., Temur Y. i wsp. Statinsensitive dysregulated AT₁ receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; 100: 2131–2134.
 77. John S., Delles C., Klingbeil A.U. i wsp. Low-density lipoprotein-cholesterol determines vascular responsiveness to angiotensin II in normocholesterolaemic humans. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1933–1939.
 78. Wassmann S., Laufs U., Bäumer A.T. i wsp. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cell: involvement of angiotensin AT₁-receptor expression and an arc GTCase. *Mol. Pharmacol.* 2001; 56: 646–654.
 79. Wassmann S., Bäumer A.T., Müller K. i wsp. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37: 1450–1457.
 80. Straznicky N.E., Howels L.G., Lam W. i wsp. Effects of pravastatin on cardiovascular reactivity to norepinephrine and angiotensin II in patients with hypercholesterolemia and systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 582–586.
 81. Glorioso N., Troffa C., Filigheddu F. i wsp. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999; 34: 1281–1286.
 82. Ferrier K.E., Mulhmann M.H., Baguet J.-P. i wsp. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1020–1025.
 83. Wassmann S., Bäumer A.T., Strehlow K. i wsp. Endothelial dysfunction and oxidative stress during estrogen deficiency in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2001; 103: 435–441.
 84. Nickening G., Strehlow K., Wassmann S. i wsp. Differential effects of estrogen and progesterone on AT-1-receptor gene expression in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2000; 102: 1828–1833.

85. Higgins M., Epidemiology and prevention of coronary heart disease in families. *Am. J. Med.* 2000; 108: 387–395.
86. DeFronzo R.A. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: a complex metabolic web. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 20 (supl. 11): 1016.
87. Iyer S.M., Katovich M.J. The vascular reactivity to phenylephrine and angiotensin II in hypertensive rats associated with insulin resistance. *Clin. Exp. Hypertens.* 1996; 18: 227–242.
88. Iyer S.N., Raizada M.K., Katovich M.J. AT₁ receptor density changes during development of hypertension in hyperinsulinaemic rats. *Clin. Exp. Hypertens.* 1996; 18: 793–810.
89. Iyer S.N., Katovich M.J. Effect of chronic losartan potassium treatment on fructose-induced hypertension. *Life Sci.* 1994; 55: 139–144.