

## Ülevaade kaltsiumikanali antagonistide toimest endoteelile

Jaak Kals<sup>1</sup>, Priit Kampus<sup>2</sup>, Andres Pulges<sup>3</sup>, Mihkel Zilmer<sup>1</sup>, Rein Teesalu<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ biokeemia instituut, <sup>2</sup>TÜ kardioloogiakliinik, <sup>3</sup>TÜ kardiovaskulaar- ja torakaalkirurgia kliinik

endoteel, arteriaalse süsteemi jäikus, hüpertooniatõbi, kaltsiumikanali antagonistid

**Kahjustunud endoteeli funktsioon on hüpertensiooni oluliseks riskiteguriks ja kliinilist kulgu määravaks faktoriks, mille mõjutamise kaudu on võimalik vähendada haigestumust ning suremust kardiovaskulaarsüsteemi haigustesse. Arvestades endoteeli keskset rolli hüpertensiooni patogeneesis, on hakatud uurima erinevate antihüpertensiivsete ravimirühmade toimet endoteeli funktsioonile, arteriaalse süsteemi jäikusele ja arteriseina struktuurasetele aterosklerootilistele muutustele. Kaltsiumikanali antagonistidel on seni läbi viidud uuringutes ilmnenud endoteeli funktsiooni parandav, arteriaalset jäikust vähendav ja arterite elastsust suurendav ning antiaterosklerootiline toime. Antihüpertensiivse ravi määramisel tuleks ülaltoodud arvestada kui olulist aspekti kardiovaskulaarsüsteemi haiguste preventsoonis ja ravis.**

Endoteeli funktsiooni kahjustus on südame- ja veresoonehaiguste tekkel ning tüsistuste väljakujunemisel keskse tähtsusega (1, 2). Veresoone sisekesta vooderdava endoteeli funktsiooni halvenemist põhjustab enamik kardiovaskulaarsüsteemi haiguste riskitegureid ning juba väljakujunenud haigusseisund süvendab omakorda endoteeli düsfunktsiooni. Kõrgenenud vererõhk koos oksüdatiivse stressiga kahjustab lämmastikoksiidi (NO) produktsiooni endoteelirakkudes (1, 3, 4). Endoteeli halvenenud NO sünteesivõime väljendub kliiniliselt arteriaalse süsteemi suurenenud jäikuses, mis omakorda tõstab arteriaalset vererõhku. Kestva hüpertensiooni korral kujunevad lisaks arterite funktsionaalsuse halvenemisele välja ka struktuuralsed muutused. Endoteeli düsfunktsioon on seega hüpertensiooni oluliseks riskiteguriks ja kliinilist kulgu määravaks faktoriks (5, 6), mille mõjutamise kaudu on võimalik vähendada haigestumust ning suremust kardiovaskulaarsüsteemi haigustesse.

Artiklis on antud ülevaade hüpertensiooni ravis kasutatavate kaltsiumikanali antagonistide mõjust endoteelile, arteriaalse süsteemi jäikusele ja varajastele struktuurasetele aterosklerootilistele muutustele arterites.

## **Endoteeli kahjustuse patogeneesi kliiniliselt olulised aspektid hüpertensiooni korral**

Essentsiaalse hüpertensiooni korral on kahjustunud endoteelirakkude võime toota piisavalt NO-d, mis kliiniliselt väljendub arterite võimetuses reguleerida vererõhku (1, 3, 4). Endoteeli pikaajalise düsfunktsiooni korral kahjustuvad lisaks vasotoonilisele regulatsioonile ka teised olulised endoteeli vahendatud biofunktsioonid nagu barjäärifunktsioon, antiaterosklerootiline, antitrombogeneenne ja fibrinolüütiline toime. Endoteeli funktsiooni kahjustuse korral tekib vaskulaarse homeostaasi häire, mida iseloomustab vasokonstriksiooni prevaleerimine vasodilatasiooni üle, leukotsüütide ja trombotsüütide suurenenud aktiivsus, silelihasrakkude proliferatsioon ning madala tihedusega lipoproteiini liigoksüdatsioon. Kliiniliselt väljendub see arteriaalse süsteemi suurenenud jäikuses, mis on tingitud nii funktsionaalsetest kui struktuurilistest muutustest arterites. Endoteeli pikaajaline düsfunktsioon viib lõppkokkuvõttes aterosklerootilise naastu tekkimiseni ja kliiniliselt väljendunud haigusseisundini, mis omakorda süvendab endoteeli kahjustust (2, 7, 8) (vt jn 1).

### **Süda joonis 1, asub artikli lõpus**

Lisaks haigusseisunditele kahjustub endoteeli funktsioon ja arterite seinad muutuvad jäigemaks ning kaotavad võime reguleerida vererõhku ka organismi füsioloogilise vananemise käigus. Seetõttu esineb hüpertensiooni sagedamini just vanemaelistel inimestel (9). Arteriaalse süsteemi jäikusele kui iseseisvale kardiovaskulaarsüsteemi haiguste riskitegurile on viimastel aastatel hakatud üha rohkem tähelepanu pöörama, kuna on tekkinud võimalus arterite jäikust ja sellest tulenevat riski mitteinvasiivselt hinnata (10). Normotooniku elastses veresoonestikus jõuab südamest levima hakanud ja perifeeriast peegeldunud rõhuline aordi algusosa tagasi alles diastolis, mis tõstab diastoolset vererõhku ja soodustab koronaarperfusiooni. Paljude südame- ja veresoonehaiguste (sh kõrgvererõhutõbi) korral levib arteriaalne rõhuline jäigenud veresoonestikus suurenenud kiirusega. Seetõttu jõuab peegeldunud rõhuline aordi algusosa tagasi juba süstolis ja põhjustab seal täiendava süstoolse vererõhu tõusu. Kõrgenenud tsentraalne süstoolne vererõhk põhjustab südame järelkoormuse kasvu ja vasaku vatsakese hüpertroofiat, mis on samuti iseseisev ning sõltumatu südame- ja veresoonehaiguste riskitegur (11, 12).

## **Endoteeli funktsiooni ja arterite struktuuri hindamise võimalused**

Arvestades endoteeli keskset rolli hüpertensiooni patogeneesis, on hakatud uurima erinevate antihüpertensiivsete ravimirühmade toimet endoteeli funktsioonile, arteriaalse süsteemi jäikusele ja arteriseina struktuurasetele aterosklerootilistele muutustele (unearteri sise- ja keskkesta paksus).

Tänapäeval on võimalik hinnata endoteeli funktsiooni ja arteriaalse süsteemi jäikust mitmete erinevate meetoditega, millest oleme andnud ülevaate ka Eesti Arsti selle aasta juunikuu numbris (7). Invasiivsetest meetoditest kasutatakse arterite endoteeli hindamiseks venosset oklusioonipletüsmograafiat, koronarograafiat ja intravaskulaarset Doppleri ultraheliuuringut, mitteinvasiivsetest meetoditest kasutatakse laialdaselt ultraheliuuringut (13). Lisaks eespool mainitule on endoteeli funktsiooni ja arteriaalse süsteemi jäikust võimalik lihtsalt ja mitteinvasiivselt hinnata ka pulsiline analüüsi ning pulsiline levimise kiiruse määramise abil (7, 14, 15). Viimati mainitud meetodeid on kirjeldatud ka Euroopa hüpertensiooniühingu välja töötatud uutes hüpertensiooni ravijuhistes (16).

Arterite varajaste aterosklerootiliste muutuste avastamiseks kasutatakse ultraheliuuringut, mille käigus mõõdetakse unearteri sise- ja keskkesta (*intima-media*) paksust. See võimaldab veresoontes hinnata struktuuraseid muutusi (hüpertrofia, naastud), mis on tingitud nii kõrgeenenud arteriaalsest vererõhust kui algavast ateroskleroosist (17).

### **Kaltsiumikanali antagonistide toime endoteelile**

Kaltsiumikanali antagonistide rühmad erinevad üksteisest oluliselt oma keemilise koostise ja farmakodünaamiliste omaduste poolest. Kaltsiumikanali antagonistid avaldavad vasodilatorset toimet, blokeerides selektiivselt kaltsiumiioonide sissepääsu veresoonte silelihasrakkudesse aeglast L-tüüpi kaltsiumikanalite kaudu. See toime on kõige tugevamini väljendunud dihidropüridiingrupi kaltsiumikanali antagonistidel. Fenüülalkülamiini ja bensotiasepiini derivaadid takistavad kaltsiumiioonide sissepääsu ka siinus- ja atrioventrikulaarsõlme rakkudesse, avaldades lisaks negatiivset krono- ja dromodroopset toimet. Kaltsiumikanali antagonistide esimese põlvkonna preparaate ei kasutata enam pikaajalises hüpertensiooni ravis nende lühikese toimeaja ja reflektorse sümpatoadrenergilise aktiivsuse tõttu. II ja III põlvkonna kaltsiumikanali antagonistid kuuluvad tänapäeval hüpertensiooni ravis esmavaliku ravimirühmade hulka (18).

Kasutades erinevaid meetodikaid, on uuritud paljude kaltsiumikanali antagonistide toimet endoteeli funktsioonile. On leitud, et dihüdropüridiingrupi kaltsiumikanali antagonistid mõjuvad endoteeli funktsioonile soodsamalt, võrreldes teiste kaltsiumikanali antagonistidega. Dihüdropüridiingrupi kaltsiumikanali antagonistidega (latsidipiin, isradipiin, amlodipiin jt) korraldatud uuringutes (19–26) on näidatud nende endoteeli funktsiooni parandavat ja oksüdatiivset stressi vähendavat toimet.

Seni pole lõplikult selge, millise mehhanismiga kaltsiumikanali antagonistid endoteeli funktsiooni mõjutavad (27). Toetudes mitmetele *in vitro* ja *in vivo* uuringutele, on selgeks saanud, et kaltsiumikanali antagonistide endoteeli funktsiooni parandava toime põhjuseks on suuresti nende antioksidantsus (22, 28–30). Lisaks kaltsiumiioonide sissepääsu blokeerimisele aeglase L-tüüpi kaltsiumikanalite kaudu on leitud, et kaltsiumikanali antagonistide toimel ei ekspresseeru endoteelirakkudele ka pingesõltuvad kaltsiumikanalid (31), mis on samuti üheks võimalikuks endoteeli funktsiooni parandava toime mehhanismiks.

Kuigi on saadud ka uuringute tulemusi, kus kaltsiumikanali antagonistide kasutamisel hüpertensiooni ravis efekt endoteelile puudus (32–35), võime väita, et sellel ravimirühmal (peamiselt dihüdropüridiingrupi kaltsiumikanali antagonistidel) on olemas nii antioksidantne kui endoteeli funktsiooni parandav toime. Lõpliku hinnangu andmiseks kaltsiumikanali antagonistide toimest endoteelile on vajalik suuremahuliste rahvastiku-uuringute korraldamine.

### **Kaltsiumikanali antagonistide toime arterite jäikusele**

Lisaks eespool kirjeldatud uuringutele kaltsiumikanali antagonistide väga spetsiifilise toime kohta endoteeli funktsioonile, on tehtud mitmeid uuringuid, milles on hinnatud selle ravimirühma toimet kogu veresoonestiku jäikusele. Kõrgenenud arteriaalne vererõhk viib lõppkokkuvõttes kogu arteriaalse süsteemi jäikuse suurenemiseni. See on tingitud nii funktsionaalsete (endoteeli funktsiooni kahjustus) kui struktuuriliste muutuste (veresoonte silelihase hüpertroofia, lipiidnaastude tekkimine) kuhjumisest. Arteriaalse süsteemi jäikus kui iseseisev ning sõltumatu südame- ja veresoonehaiguste riskitegur on viimastel aastatel omandanud üha suuremat tähelepanu (10).

Seni korraldatud väikesemahulistest uuringutes on ilmnunud kaltsiumikanali antagonistidel arteriaalset jäikust vähendav ja arterite elastsust suurendav toime (36).

On selgunud, et latsidipiin ja lerkanidipiin langetavad rõhulainete tagasipeegeldumise kiirust aorti ja arteriaalse süsteemi jäikust (37, 38). Nitrendipiin vähendab lisaks ka perifeerset resistentsust ja pulsiline levimise kiirust aordis (39). Vastuse uuema põlvkonna kaltsiumikanali antagonistide toimest arteriaalse süsteemi jäikusele peavad andma lähiaastad, mil lõpevad suuremahulised prospektiivsed uuringud, kus hinnatakse lisaks kliinilisele efektile ka ravimite toimet arteriaalse süsteemi jäikusele.

### **Kaltsiumikanali antagonistide toime varajastele aterosklerootilistele muutustele**

Sõltumata essentsiaalse hüpertensiooni tekkimise ja progresseerumise konkreetsetest patogeneetilistest mehhanismidest, viib pikaajaline kõrgeenenud arteriaalne vererõhk arterite struktuursete muutusteni. Arterite sise- ja keskkesta (*intima-media*) hüpertroofiliste ja aterosklerootiliste muutuste üheks täpsemaks ning lihtsamaks hindamismetoodikaks on ultraheliuuring. Ülevaade unearterite *intima-media* paksusest kui kardiovaskulaarsüsteemi haiguste riskitegurist ja selle hindamisest on ilmunud selle aasta jaanuarikuu Eesti Arstis (17).

Antihüpertensiivsete preparaatidega on võimalik vähendada arterite *intima-media* paksust tingituna nii vererõhu langetamisel arterite seinte hüpertroofia vähenemisest kui ka ravimite antiaterosklerootiliste ja -oksüdantsete omaduste tõttu. Hiljutine suuremahuline ravimiuring dihüdropüridiingrupi kaltsiumikanali antagonisti latsidipiiniga (*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*) näitas, et ravimi kasutamine mitte ainult ei aeglustanud unearterite *intima-media* paksenemist, vaid põhjustas ka aterosklerootilise kahjustuse taandarenemist (40). Ka mitmetes väiksemates ravimiuringutes ning *in vivo* ja *in vitro* katsetes erinevate kaltsiumikanali antagonistidega on selgunud nende antiaterosklerootiline toime (28, 41–47).

### **Kokkuvõte**

Tänapäeva kliinilise ja prekliinilise teaduse areng on toonud kaasa uusi võimalusi haiguste patogeneetiliste mehhanismide tundmisel. See võimaldab meil haigusi varem avastada ning suunata ravi spetsiifiliselt mitmetele haiguse arengu ja progressiooni võtmeprotsessidele. Just selline keskne protsess on endoteeli funktsioon enamiku südame- ja veresoonehaiguste (sh kõrgvererõhktõbi) korral. Endoteeli funktsiooni parandamine või selle kahjustuse ärahoidmine on oluliseks aspektiks

kardiovaskulaarsüsteemi haiguste preventtsioonis ja ravis. Ülaltoodut tuleks arvestada ka antihüpertensiivse ravi ordineerimisel.

### **Kirjandus**

1. Taddei S, Virdins A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension. Fact or fantasy? *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:S41–7.
2. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105:546–9.
3. Taddei S, Virdins A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:2222–9.
4. Taddei S, Ghiadoni L, Virdins A, Buralli S, Salvetti A. Vasodilatation to bradykinin is mediated by an ouabain-sensitive pathway as a compensatory mechanism for impaired NO availability in essential hypertensive patients. *Circulation* 1999;100:1400–5.
5. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948–54.
6. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilatation dysfunction on adverse long-term outcome of coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:1899–906.
7. Kals J, Kampus P, Pöder P, Pulges A, Teesalu R, Zilmer M. Pulsilaine analüüs – uudne mitteinvasiivne meetod endoteeli funktsiooni hindamiseks. *Eesti Arst* 2003;6:423–30.
8. Zilmer M, Karelson E, Vihalemm T. Meditsiiniline biokeemia II. Inimorganismi metabolism: biokeemilised ja meditsiinilised aspektid. Tartu 1999.
9. Heijden–Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000;35:637–42.
10. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001;5:507–22.

11. Westerhof N, O'Rourke MF. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical treatment. *J Hypertens* 1995;13:943–52.
12. Levy D, Garrison R, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;332:1561–6.
13. Farouque HM, Meredith IT. The assessment of endothelial function in humans. *Coron Artery Dis* 2001;12:445–54.
14. Hinto U, Teesalu R. Arterite jäikus südame- ja veresoonkonnahaiguste riski näitajana arteriaalse hüpertensiooni korral. *Eesti Arst* 2001;6:317–22.
15. Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, Mackenzie IS, McEniery CM, van der Arend BJ, et al. Pulse-wave analysis. Clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:147–52.
16. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–63.
17. Elmet M, Ulst K, Ristimäe T. Unearterite intima–media paksuse hindamine ultraheliga – tõhus ja ohutu meetod ateroskleroosi hindamisel. *Eesti Arst* 2003;1:35–9.
18. Viigimaa M, Allikmets K, Goldsteine G, Jaagus H, Laan M, Maaross J jt. Arteriaalne hüpertensioon – praktilised aspektid. Teine väljaanne. Tartu 2000.
19. Perticone F, Ceravolo R, Maio R, Ventura G, Iacopino S, Cuda G, et al. Calcium antagonist isradipine improves abnormal endothelium-dependent vasodilatation in never treated hypertensive patients. *Cardiovasc Res* 1999;41:299–306.
20. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Uleri S, Magagna A, Salvetti A. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1997;30:1606–12.
21. Schiffrin EL, Deng LY. Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a  $\beta$ -blocker or a calcium channel antagonists. *J Hypertens* 1996; 14:1247–55.
22. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Magagna A, Pasini AF, Garbin U, et al. Effect of calcium antagonist or beta blockade treatment on nitric oxide–

- dependent vasodilatation and oxidative stress in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1379–86.
23. Schriffirin EL, Pu Q, Park JB. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2002;15:105–10.
  24. Dagenais F, Cartier R, Hollmann C, Buluran J. Calcium-channel blockers preserve coronary endothelial reactivity after ischemia-reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1050–6.
  25. Frielingsdorf J, Seiler C, Kaufmann P, Vassalli, Suter T, Hess OM. Normalization of abnormal coronary vasomotion by calcium antagonists in patients with hypertension. *Circulation* 1996;93:1380–7.
  26. Perticone F, Ceravolo R, Maio R, Ventura G, Iacopino S, Cuda G, et al. Calcium antagonist isradipine improves abnormal endothelium-dependent vasodilation in never treated hypertensive patients. *Cardiovasc Res* 1999;41:299–306.
  27. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction. Clinical implications. *Drugs* 2002;62(2):265–84.
  28. Cominacini L, Pasini AF, Pastorino AM, Garbin U, Davoli A, Rigoni A, et al. Comparative effects of different dihydropyridines on the expression of adhesion molecules induced by TNF-alpha on endothelial cells. *J Hypertens* 1999;17:1837–41.
  29. Cominacini L, Pasini AF, Garbin U, Pastorino AM, Davoli A, Nava C, et al. Antioxidant activity of different dihydropyridines. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;302:679–84.
  30. Parik T, Allikmets K, Zilmer K, Vihalemm T, Kullisaar T, Teesalu R, Zilmer M. Effects of isradipine treatment on oxidative stress markers in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:561–2.
  31. Himmel HM, Whorton AR, Strauss HC. Intracellular calcium, currents and stimulus-response coupling in endothelial cells. *Hypertension* 1993;21:112–27.
  32. Clarkson P, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Thomson H, Thorne SA, et al. The effect of amlodipine on endothelial function in young adults with a strong



- family history of premature coronary artery disease: a randomized double blind study. *Atherosclerosis* 2001;154:171–7.
33. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003;41:1281–6.
  34. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, Kurisu S, et al. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:284–91.
  35. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibitor, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF Study). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:60–6.
  36. Resnick LM, Lester MH. Differential effects of antihypertensive drug therapy on arterial compliance. *Am J Hypertens* 2002;15:1096–00.
  37. Park JB, Joo EY, Hong KP. Correction of arterial stiffness by calcium channel antagonist lercadipine in patients with nonsevere fibrosis. *Am J Hypertens* 2003;5:127A.
  38. Pannier BM, Lafleche AB, Girerd XJ, London GM, Safar ME. Arterial stiffness and wave reflections following acute calcium blockade in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7(2):168–76.
  39. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease: comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994;90:2786–96.
  40. Zanchetti A, Bond MG, Henning M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Circulation* 2002;106:2422–7.
  41. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102:1503–10.
  42. Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The verapamil in hypertension and atherosclerosis study (VHAS): results of long-

- term randomised treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertension* 1999;16:1667–76.
43. Simon A, Garipey J, Moyses D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001;103:2949–54.
  44. Cominacini L, Garbin U, Pasini AF, Davoli A, Campagnola M, Pastorino AM, et al. Oxidized low-density lipoprotein increases the production of intracellular reactive oxygen species in endothelial cells: inhibitory effect of lacidipine. *J Hypertens* 1998;16:1913–9.
  45. Soma MR, Donetti E, Seregini R, Barberi L, Fumagalli R, Paoletti R, et al. Effect of lacidipine on fatty and proliferative lesions induced in hypercholesterolaemic rabbits. *Br J Pharmacol* 1996;118:215–9.
  46. Cristofori P, Lanzoni A, Quartaroli M, Pastorino AM, Zancanaro C, Cominacini L, et al. The calcium-channel blocker lacidipine reduces the development of atherosclerotic lesions in the apoE-deficient mouse. *J Hypertens* 2000;18:1429–36.
  47. Haller H, Cosentino F, Luscher TF. Endothelial dysfunction, hypertension and atherosclerosis. A review of lacidipine. *Drugs RD* 2002;3(5):311–23.

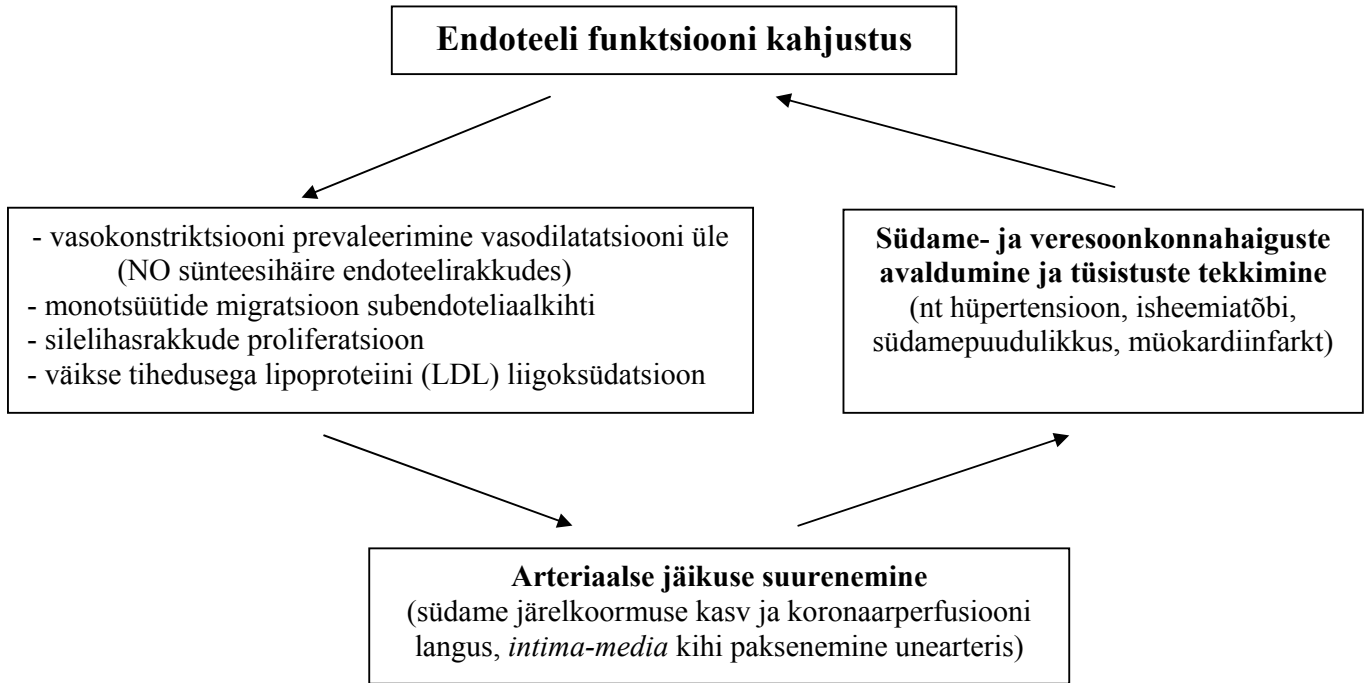
## **Summary**

### **An overview of the influence of calcium channel antagonists on the endothelium**

Endothelial dysfunction occurs before the appearance of clinical symptoms and signs of cardiovascular diseases and their complications (hypertension, ischemic heart disease, diabetes, peripheral arterial disease, stroke, etc). The endothelium is the largest endocrine organ in the human body, which has many biologically important functions. Elevated arterial pressure and oxidative stress impair production of nitric oxide in the endothelial cells. The reduced amount of nitric oxide is expressed by increased arterial stiffness, which leads to structural changes in the arteries. Hence endothelial dysfunction is an additional independent risk factor for hypertension, and prevention of endothelial dysfunction is a novel intriguing opportunity in cardiovascular drug therapy.

This review assesses the influence of calcium channel antagonists on endothelial function, arterial stiffness and structural changes in the arteries.

jaak.kals@kliinikum.ee



**Joonis 1.** Kardiovaskulaarsüsteemi haiguste patogeneesi ja tüsistuste tekkimise *circulus vitiosus*.