

Tratamento da hipertensão arterial em coronariopatas

PAULO CÉSAR B. VEIGA JARDIM, WEIMAR K. SEBBA BARROSO

A associação entre hipertensão arterial e coronariopatia já foi devidamente comprovada por diversos estudos epidemiológicos. Vários são os fatores que parecem fazer parte dessa associação, sendo os principais disfunção endotelial, anormalidades do metabolismo dos lípides e da insulina, e alteração na complacência arterial. A simples redução dos níveis tensionais está relacionada à diminuição de eventos cardiovasculares; essa diminuição, entretanto, ficou aquém do esperado. Busca-se, por isso, no anti-hipertensivo ideal, não somente a redução dos valores numéricos, mas, também, uma droga que, além do controle das cifras, atue de forma positiva na modulação dos fatores descritos com o

objetivo da prevenção ou redução da aterosclerose. Os betabloqueadores e os antagonistas dos canais de cálcio são drogas de escolha nos pacientes com doença coronária estabelecida. Além destes, os inibidores da enzima conversora encontram boa indicação nos casos em que haja disfunção ventricular associada.

Palavras-chave: hipertensão arterial, tratamento, doença arterial coronária, betabloqueadores, antagonistas de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina.

HiperAtivo 1999;1:16-22

Liga de Hipertensão Arterial — Faculdade de Medicina/Enfermagem e Nutrição — Universidade Federal de Goiás

Endereço para correspondência:
Rua 115-F, 135 — S. Sul — CEP 75085-300 — Goiânia — GO

INTRODUÇÃO

Ao estabelecermos uma estratégia terapêutica para o hipertenso portador de coronariopatia, devemos levar em consideração alguns aspectos epidemiológicos e clínicos que serão fundamentais na adoção da conduta mais adequada.

A hipertensão tem alta prevalência, sendo importante fator de risco para doenças cardiovascular, cerebral e renal⁽¹⁻⁴⁾.

A causa mais comum de morte entre os portadores de hipertensão arterial leve e moderada é a doença isquêmica do miocárdio⁽⁵⁾.

Estudos epidemiológicos avaliando a terapêutica anti-hipertensiva demonstraram, ao longo do tempo, claros benefícios à população no que diz respeito à morbidade e à mortalidade cardiovasculares^(1, 6, 7).

A redução dos eventos coronários pelo tratamento anti-hipertensivo foi, entretanto, de menor magnitude (apenas 14%) quando comparada com a redução obtida nos eventos cerebrovasculares (44%), sendo também menor que o esperado pelos estudos epidemiológicos (22%)⁽¹⁾.

A relativa frustração com os resultados obtidos, quanto à doença coronária, nos hipertensos tratados tem uma tentativa de justificativa pelo tempo da terapêutica a que os pacientes

foram submetidos.

Levando em conta que a maioria dos estudos de tratamento durou, em média, apenas cinco anos, poderiam ser esperados resultados melhores em prazos mais prolongados (tempo necessário para que fossem obtidas modificações favoráveis das placas).

A compreensão de que a hipertensão é apenas um dos fatores de risco para doença coronária, fazendo parte de uma síndrome cardiovascular e metabólica, nos permite um raciocínio mais pragmático e indica um caminho mais racional na instituição da terapêutica⁽⁸⁾.

A Tabela I mostra diversos fatores envolvidos na síndrome hipertensiva e vale ressaltar que a hipertensão aparece isolada em apenas cerca de 30% dos indivíduos. Nos outros 70% dos casos existe a associação de um ou vários outros fatores e essa associação faz crescer o risco de maneira importante.

No estabelecimento da terapêutica, devemos levar em consideração todos esses aspectos, utilizando drogas que tenham ação benéfica de uma maneira global, adotando em cada caso um tipo de conduta mais adequada.

É reconhecido que existe correlação entre os valores da pressão arterial e a ocorrência da doença arterial coronária. Alguns mecanismos justificariam tal correlação, sendo eles:

Tabela I. Síndrome hipertensiva.

Hipertensão arterial
Dislipidemia
Aumento da resistência à insulina
Obesidade central
Microalbuminúria
Alterações dos fatores de coagulação
Diminuição da complacência arterial
Hipertrofia ventricular esquerda e alterações da função diastólica

- Aumento no consumo de oxigênio e consequente agravamento da isquemia.
- Habilidade da vasculatura para modificar sua geometria de acordo com as condições ambientais (processo de remodelação), fenômeno comumente envolvido nas desordens vasculares como aterosclerose, reestenoses pós-angioplastia e hipertensão. Um número crescente de evidências demonstra que o balanço entre substâncias vasoativas (vasoconstritoras e vasodilatadoras) atua na história natural das doenças vasculares.
- Outro mecanismo, talvez o mais importante, é a hipertrofia ventricular esquerda, sendo esse um fator preditor de infarto agudo do miocárdio e morte por doença arterial coronária mais importante que os níveis tensionais do paciente hipertenso.

Algumas explicações podem ser aventadas para esse fato, apesar de ainda faltarem alguns aspectos a serem esclarecidos: a) aumento do consumo de oxigênio pela hipertrofia ventricular esquerda, favorecendo a isquemia; b) diminuição da reserva coronária, resultando em doença microvascular; c) a própria isquemia, levando a hipertrofia ventricular esquerda; d) hipertrofia arterial concomitante a hipertrofia ventricular esquerda, estimulando a aterogênese; e e) ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na gênese da hipertensão arterial e da hipertrofia ventricular esquerda⁽⁹⁻¹¹⁾.

A princípio poderíamos dizer que o simples controle dos níveis tensionais, independentemente da classe do anti-hipertensivo utilizado, traria benefícios ao paciente portador de doença coronária.

De acordo com o discutido anteriormente, a reversão da hipertrofia ventricular esquerda porventura existente seria outro fator que isoladamente poderia contribuir para melhor prognóstico desse grupo de indivíduos.

Assim considerando, todos os grupos de medicamentos anti-hipertensivos (diuréticos, betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora, alfabloqueadores e antagonistas dos receptores de angiotensina II) estariam indicados, por diminuírem a pressão e revertêrem a hipertrofia ventricular esquerda. Só não se enquadrari-

am nesse caso os vasodilatadores diretos (tipo hidralazina).

Podemos, então, no tratamento dos hipertensos com possibilidade de doença aterosclerótica, estabelecer diferentes estratégias.

HIPERTENSÃO COM DOENÇA CORONÁRIA ESTABELECIDA

Nesses casos, temos, no arsenal terapêutico, alguns grupos de drogas que encontram indicação precisa.

Os betabloqueadores e os antagonistas dos canais de cálcio (de ação prolongada) são eficazes no controle da pressão arterial e na redução dos episódios isquêmicos, sintomáticos ou não^(1, 4, 12-15).

Nos indivíduos que já sofreram infarto agudo do miocárdio, os betabloqueadores são formalmente indicados por prevenir a recorrência dos eventos e a morte súbita.

Quando ocorre disfunção ventricular associada à hipertensão no coronariopata, existem diversos estudos com betabloqueadores demonstrando a segurança de seu uso, assim como a correlação com melhor prognóstico.

Os inibidores da enzima conversora, como já ficou demonstrado em inúmeros estudos, encontram excelente indicação quando houver comprometimento da função ventricular, seja por cardiopatia aterosclerótica, seja no pós-infarto do miocárdio^(1, 4, 16).

Os alfabloqueadores e os diuréticos podem também ser indicados nos casos de disfunção ventricular pós-infarto do miocárdio, apesar de não terem indicação precisa nos demais casos.

Com relação aos antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II, os resultados dos estudos iniciais demonstram perfil também favorável naqueles indivíduos com disfunção ventricular⁽¹⁷⁾ e diversos estudos estão em andamento, com o objetivo de confirmar essa hipótese que é bastante provável.

HIPERTENSÃO COMO UMA SÍNDROME

Se analisarmos a hipertensão de maneira mais abrangente, fazendo parte de uma síndrome como discutido anteriormente, devemos elaborar nosso raciocínio considerando não apenas a doença isquêmica estabelecida e vista de maneira estática, mas também a possibilidade de sua evolução mais rápida ou até o desencadeamento clínico de uma doença coronária silenciosa pela presença de um ou alguns dos diversos fatores de risco associados.

Nesse caso, devemos levar em consideração, na escolha do medicamento, grupos de drogas que não interfiram nos demais fatores de risco ou que o façam de maneira favorável, que não atuem negativamente quando da existência de comorbidades e que tenham um mínimo de efeitos colaterais (Tabela II).

Tabela II. Principais propriedades das maiores classes de anti-hipertensivos.

Propriedade	Diuréticos	Beta-bloqueadores	Antagonistas dos canais de cálcio	Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Alfa-bloqueadores	Antagonistas da angiotensina II
Hemodinâmica	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Metabólica	(-)	(-)	(0)	(0/+)	(+)	(0/+)
Antiproliferativa	(0)	(0) ?	(+)	(+)	(+)?	(+)

(+) efeito benéfico; (-) efeito maléfico; (0) sem efeito.
Hemodinâmica — efeito na pressão arterial; Metabólica — efeitos nos lipídeos e glicemia; Antiproliferativa — inibe mudanças negativas na parede dos vasos. (Modificado de ref. 8.)

Tratar efetivamente a hipertensão nos dias de hoje, em particular no hipertenso coronariopata, vai além do controle dos valores numéricos da pressão. Implica cuidar dos fatores de risco associados, evitando, postergando ou revertendo a hipertrofia ventricular esquerda, combatendo o tabagismo, a dislipidemia, a obesidade e o sedentarismo, e controlando adequadamente o diabetes⁽⁸⁾.

Descrevemos a seguir, mais detalhadamente, alguns grupos de drogas que encontram indicação prioritária no tratamento da hipertensão de indivíduos com doença coronária estabelecida.

BETABLOQUEADORES

Nos anos 80, os bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos tornaram-se anti-hipertensivos freqüentemente utilizados, superados apenas pelos diuréticos. Ainda nos dias atuais, os betabloqueadores são drogas eficazes, seguras e com preços razoáveis, qualidades que os tornam bastante atrativos na prática clínica. São drogas com incidência de efeitos colaterais aceitáveis (sonolência, astenia, boca seca e impotência). O mecanismo de ação responsável pela queda dos níveis pressóricos permanece incerto; entretanto, sabe-se que diversos efeitos da droga podem ocorrer em conjunto:

- diminuição do débito cardíaco (DC) em 15% a 20% (naqueles sem atividade simpaticomimética intrínseca);
- redução da atividade da renina plasmática em aproximadamente 60%;
- redução da descarga simpática.

Por outro lado, o bloqueio periférico dos receptores beta deixa os receptores alfa-adrenérgicos livres para a vasoconstricção mediada por catecolaminas. Felizmente, esse efeito parece diminuir com o passar do tempo, mantendo, dessa forma, o efeito anti-hipertensivo da droga⁽¹⁸⁾.

Mesmo em pequenas doses, a queda da pressão arterial é observada dentro de poucas horas, embora seu máximo efei-

to só venha a ser observado após algumas semanas.

Grande número de estudos demonstrou que tais medicamentos, em doses bem toleradas, reduzem a freqüência dos episódios anginosos, aumentam o limiar da dor e reduzem a mortalidade e a incidência de re-infarto pós-infarto agudo do miocárdio, podendo ser utilizados isoladamente ou em associação. Ainda na fase pré-trombólise, os betabloqueadores demonstraram redução de 20% na mortalidade tardia pós-infarto^(19, 20).

A redução da freqüência cardíaca seria o mecanismo primário responsável pela diminuição do consumo de oxigênio, levando ao aumento do período diastólico no ciclo cardíaco e consequente incremento na perfusão coronária.

O aumento da freqüência cardíaca, pela hiperatividade simpática ou induzida pelo exercício, também é deprimido pela ação dessas drogas, com consequente proteção miocárdica⁽²¹⁾.

Atualmente, existem vários tipos de betabloqueadores sendo comercializados, com diferenças em relação à seletividade, à atividade simpaticomimética intrínseca, à lipossolubilidade, às propriedades antiarrítmicas e à potência anti-hipertensiva (Tabela III). A escolha do clínico deverá estar pautada nas características clínicas de cada paciente. Dessa forma, portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica com importante indicação para o uso dessas drogas poderiam se beneficiar do uso de bloqueadores beta-1 seletivos; porém, o aumento das doses utilizadas diminuiria essa cardiosseletividade. Naqueles pacientes em que a queda da freqüência cardíaca não é o objetivo do tratamento, a opção seria pelos portadores de atividade simpaticomimética intrínseca. Enfim, o desenvolvimento das características farmacocinéticas ampliou as possibilidades de uso dessas drogas mesmo em situações anteriormente tidas como inadequadas.

ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO

São drogas que atuam inibindo o movimento do íon cál-

Tabela III. Propriedades farmacológicas dos principais betabloqueadores.

	Propranolol	Atenolol	Metoprolol	Nadolol	Pindolol
Absorção	90%	50%	95%	30%	90%
Meia-vida (horas)	3,5-6	6-9	3-4	14-25	3-4
Atividade simpaticomimética intrínseca	0	0	0	0	+
Atividade estabilizadora de membrana	++	0	0	0	+
Indicações aprovadas (FDA)					
— Hipertensão arterial	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
— Angina	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
— Pós-infarto agudo do miocárdio	Sim	Sim	Sim	Não	Não
(Modificado da ref. 22.)					

cio através dos canais lentos nas membranas do coração e na musculatura lisa, bloqueando de forma não-competitiva os canais de cálcio tipo L.

Esse grupo divide-se em três classes: diidropiridinas (cujo protótipo é a nifedipina), fenilalquilaminas (verapamil) e benzotiazepinas modificadas (diltiazem).

As fenilalquilaminas têm efeito importante na recuperação dos canais, exercendo ação depressora no marcapasso e sistema de condução cardíacos, fato que não ocorre com as diidropiridinas, cuja ação mais importante é a vasodilatação arterial⁽²³⁾ (Tabela IV).

A ocorrência de efeitos adversos é de 15% a 20% nos pacientes tratados com os antagonistas de cálcio como um todo, ocorrendo a necessidade de interrupção da droga em 5% dos casos. A maioria desses efeitos relaciona-se à vasodilatação periférica e inclui cefaléia, tontura, palpitações, erupção cutânea, hipotensão e edema de membros inferiores. As drogas mais modernas (diidropiridínicos de última geração) apresentam menores efeitos colaterais e mesmo a nifedipina com formulação galénica de liberação prolongada também tem atenuado alguns desses efeitos.

Todas as drogas desse grupo são eficazes em relaxar o

Tabela IV. Propriedades farmacológicas dos principais antagonistas dos canais de cálcio.

	Nifedipina Oros	Diltiazem	Verapamil	Amlodipina	Felodipina
Absorção(%)	> 90	80-90	90	> 90	> 90
Meia-vida (horas)	2-5	3,5-6	3-7	30-50	9
Freqüência cardíaca	↑ +	↓ ++	↓ +	⇒	↑ +
Resistência vascular periférica	↓ ++	↓ +	↓ +	↓ +++	↓ +++
Indicações aprovadas (FDA):					
— Hipertensão arterial sistêmica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
— Angina	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
— Espasmo coronário	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
(Modificado da ref. 22.)					

leito sistêmico arterial e coronário, portanto seu mecanismo de ação aumenta a oferta de oxigênio ao músculo cardíaco e diminui a resistência vascular periférica, fenômenos benéficos no hipertenso coronariopata. Devemos, entretanto, levar em conta seu efeito inotrópico negativo, o que, em algumas circunstâncias, seria deletério.

Alguns estudos têm sugerido ainda uma propriedade antiaterogênica dos antagonistas de cálcio com capacidade de diminuir a formação de novas lesões quando comparados com placebo, mas com poucas alterações em lesões preexistentes⁽²⁴⁾.

A revisão de vários estudos demonstrou aumento da mortalidade cardiovascular nos pacientes portadores de hipertensão arterial e doença arterial coronária tratados com as diidropiridinas de curta duração, principalmente nas síndromes coronárias agudas, sendo contra-indicado nesses casos. Apesar de não haver resultados de estudos demonstrando que os antagonistas de cálcio de longa duração reduzem a recorrência de eventos coronários, há boas indicações de que possam ser usados sem as restrições dos de curta ação. Dessa forma, recomenda-se optar pelas diidropiridinas de longa duração para o tratamento do paciente hipertenso e portador de quadros isquêmicos agudos^(25, 26).

Existem diversos estudos em andamento com diidropiridínicos (de ação prolongada), verapamil e diltiazem, buscando respostas sobre sua ação em eventos isquêmicos das artérias coronárias⁽²⁷⁾.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

São substâncias que atuam inibindo a enzima responsável pela conversão da angiotensina I (decapeptídeo inativo) em angiotensina II (octapeptídeo ativo).

Dessa forma, os inibidores da enzima conversora de angiotensina paralisam o sistema renina-angiotensina, anulando o efeito endógeno da angiotensina II de vasoconstrição e estímulo para a síntese de aldosterona.

Alguns estudos demonstraram que, após o uso crônico dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, os níveis de angiotensina II retornam aos níveis basais, enquanto os níveis tensionais persistem baixos, mostrando que outros mecanismos seriam responsáveis pelo efeito anti-hipertensivo⁽²⁸⁾.

Como a enzima responsável pela conversão de angiotensina I em II é a mesma que inativa o hormônio vasodilatador bradicinina, os inibidores da enzima conversora

de angiotensina também são responsáveis pelo aumento de seus níveis circulantes.

Outros mecanismos vasodilatadores relacionados ao uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina são o aumento dos níveis de prostaglandinas e a diminuição das endotelinas⁽²⁹⁾.

Um número crescente de evidências associou as substâncias vasoconstritoras (por exemplo, angiotensina II) com o aumento do crescimento das células lisas vasculares. Estudos experimentais “in vitro” sugerem que a angiotensina II induz tanto a hipertrofia como a hiperplasia em culturas de músculo liso⁽³⁰⁾.

Outro fenômeno associado à angiotensina II é a inibição da apoptose (uma forma de suicídio celular em que um mecanismo genético cuidadosamente regulado é ativado para promover a retirada da célula morta de um tecido sem induzir resposta inflamatória)⁽³¹⁾.

Essas observações “in vitro” foram confirmadas por estudos que documentaram a capacidade dos inibidores da enzima conversora de angiotensina em promover a regressão das lesões vasculares associadas com o aumento da apoptose celular⁽²⁹⁾.

Aliado ao efeito protetor conferido pela inibição na formação de angiotensina II, essas drogas ainda são capazes de aumentar a formação de óxido nítrico, clinicamente relacionado à reversão da disfunção endotelial em coronariopatas, com consequente diminuição da hiper-reactividade vascular e aumento do fluxo coronário^(32, 33).

Dados de meta-análises recentes atestam ainda outra ação de extrema importância dos inibidores da enzima conversora de angiotensina no tratamento da hipertensão arterial associada à hipertrofia ventricular esquerda, sendo para esse perfil de pacientes as drogas mais eficazes⁽³⁴⁾.

Diversos ensaios estão em andamento com o objetivo de responder se os benefícios da inibição de inibidores da enzima conversora de angiotensina se estenderiam para pacientes portadores de doença arterial coronária e com função ventricular normal. Destes, o primeiro a ter os resultados publicados foi o TREND (“Trial on Reversing Endothelial Dysfunction”)⁽³³⁾; diversos outros poderão, em breve, confirmar esses resultados⁽³⁵⁾.

Diante das características descritas e cientificamente comprovadas, podemos afirmar que o uso desse grupo de anti-hipertensivos em pacientes isquêmicos é uma opção segura e bem indicada quando objetivamos a regressão da hipertrofia ventricular esquerda, visto que são as drogas mais eficazes nesse sentido, assim como na estabilização do endotélio e na regressão da hipertrofia e da hiperplasia vasculares.

Treatment of hypertensive patients with coronary heart disease

PAULO CÉSAR B. VEIGA JARDIM, WEIMAR K. SEBBA BARROSO

The association between hypertension and coronary heart disease has already been sufficiently proven by several epidemiological studies. Among the several factors that seem to be part of this association, the main ones are endothelial dysfunction, anomalies in the lipid and insulin metabolism and changes in arterial compliance. The mere decrease in blood pressure is related to the decrease in cardiovascular events. However, the results of this decrease have fallen short of our expectations. Thus, the ideal antihypertensive drug would be one that not only provides for a decrease in numerical values, but one that would also act positively in the modulation of the factors described as the objective of preventing or minimizing atherosclerosis. Beta blockers and calcium channel antagonists are the drugs of choice in patients with established coronary disease. In addition to these, ACE inhibitors are indicated in cases in which an associated ventricular dysfunction is present.

Key words: hypertension, treatment, coronary heart disease, beta blockers, calcium antagonists, ACE inhibitors.

HiperAtivo 1999;1:16-22

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). National Institute of Health. NIH publication no. 98-4080, 1997;70p.
2. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
3. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-6.
4. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17(2):151-83.
5. National High Blood Pressure Education Program. Working Group Report on the Heart in Hypertension. Department of Health and Human Services, National Heart, Lung and Blood Institute, September 1991, NIH Publication no. 91-3033.
6. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adults US population: data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995;26:60-9.
7. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
8. Weber MA. Coronary heart disease and hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:146S-153S.
9. Devereux RB, Roman MJ. Inter-relationships between hypertension, left ventricular hypertrophy and coronary heart diseases. *J Hypertens* 1993;11(suppl 4):S3.
10. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-52.
11. Sposito AC, Ramires JA. Hipertrofia ventricular esquerda e doença coronariana: coincidência ou causalidade? *HiperAtivo* 1998;3:195-201.
12. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. Soc Bras Hipertens, Soc Bras Cardiol, Soc Bras Nefrol 1998;38p.
13. Krakoff LR. Clinical trials. In: Krakoff LR, ed. Management of the Hypertensive Patient. New York: Churchill Livingstone, 1995;p.35.
14. Caramelli B. Hipertensão arterial e doença isquêmica do coração. *HiperAtivo* 1997;2:94-7.
15. Kaplan N. Systemic hypertension: therapy. In: Braunwald E, ed. Heart Disease. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997;p.858.
16. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90:2056-69.
17. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in The Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
18. Man in't Veld AJ, Van Den Meiracker AH, anin Pd Shalekamp MA. Do beta-blockers really increase vascular resistance? *Am J Hypertens* 1988;1:91-6.
19. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-31.
20. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspect acute myocardium

- infarction. *Lancet* 1986;2:57-66.
20. Held PH, Yusuf S. Effects of beta-blockers and calcium channel blockers in acute myocardium infarction. *Eur Heart J* 1993;14:18-22.
21. Parker JD, Testama A, Jimenez AH, et al. Morning increase in ambulatorial ischemia in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 1994;89:604-14.
22. Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD. Chronic coronary artery disease. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997;pp.1289-365.
23. Opie LH. Calcium antagonists. Part I. Fundamental properties: mechanisms, classification, sites of action. *Cardiovasc Drug Ther* 1987;1:411-30.
24. Lichtlen PR, Hungenholtz PG, Raffenbeul W, et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine: results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet* 1990;335:1109-13.
25. Yusuf S. Calcium antagonists in coronary artery diseases and hypertension. Time for reevaluation? *Circulation* 1995;92:1079-82.
26. Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organization and the International Society of Hypertension. Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. *J Hypertens* 1997;15:105-15.
27. World Health Organization — International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood pressure lowering treatment. *J Hypertens* 1998;16:127-37.
28. Van den Meiracker AH, Man in't Veld AJ, Admiraal PJJ, et al. Partial escape of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition during prolonged ACE inhibition treatment: does it exist and does it affect the antihypertensive response? *J Hypertens* 1992;10:803-12.
29. Gibbons GH. Vasculoprotective and cardioprotective mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibition: the homeostatic balance between angiotensin II and nitric oxide. *Clin Cardiol* 1997;20:18-25.
30. Gibbons GH. Mechanisms of vascular remodeling in hypertension: role of autocrine-paracrine vasoactive factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995;4:189-96.
31. Pollman MJ, Yamara T, Horiuchi M, et al. Vasoactive substances regulate vascular smooth muscle cell apoptosis: countervailing influence of nitric oxide and angiotensin II. *Circ Res* 1996;79:748-56.
32. Zhang X, Xie YW, Nasjletti A, et al. ACE inhibitors promote nitric oxide accumulation to modulate myocardial oxygen consumption. *Circulation* 1997;95(1):176-82.
33. Mancine 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(3):258-65.
34. Shmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: meta-analyses of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996;275:1507-13.
35. Pepine CJ. Potential role of angiotensin converting enzyme inhibition in myocardial ischemia and current clinical trials. *Clin Cardiol* 1997;20(II):58-64.