

Vasküler Girişim Sonrası İntimal Hiperplazi Gelişiminin Amlodipin ile Azaltılması (Deneysel Çalışma)

REDUCTION OF INTIMAL HYPERPLASIA AFTER VASCULAR PROCEDURES WITH AMLODIPIN (EXPERIMENTAL STUDY)

Ali RAHMAN*, Oktay BURMA*, Ilgın KARACA**, İbrahim Hanifi ÖZERCAN***

* Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi AD,

** Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

***Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, ELAZIĞ

Özet

Amaç: İntimal hiperplazi hemen hemen tüm invaziv vasküler girişimler için önemli bir klinik problemdir. İntimal hiperplaziyi azaltmak için deneysel çalışmalarda çeşitli farmakolojik ajanlar başarıyla kullanılmaktadır. Biz, amlodipinin iliak arterlerinde balon ile endotel hasarı oluşturulmuş tavşanlarda intimal hiperplaziye etkisini araştırdık.

Materyel-Metod: Yirmi beş tavşanın sol ana iliak arterinde balon ile endotel hasarı oluşturuldu. Grup 1'deki 12 tavşana sadece balon ile endotel hasarı uygulanırken diğer 13 tavşana (grup 2) ise bu işlemin 5 gün gün öncesinden başlayıp işlem sonrası 14. güne kadar devam edecek şekilde günde 2 mg/kg gastrik gavaj yoluyla amlodipin verildi. Tüm hayvanların arteriyel tansiyon ölçümleri yapıldı ve plazma lipid seviyeleri belirlendi. Ölçümler tedavi öncesi ve 15. günde yapıldı. Arteriyel örnekler Verhoeff'un elastik doku boyası ile boyandı. İntimal ve medial alanların morfolometrik ölçümleri dijital planimetre ile yapıldı.

Bulgular: Amlodipin kan basıncını kontrol grubuna göre azalttı ($p<0.01$). Lipid seviyeleri yönünden gruplar arasında fark bulunmadı. Her 2 grubun balon injurisi oluşturulan arterlerinde intimal hiperplazi gelişti. Ancak amlodipin tedavisi neointimal alanda %40.34'lük azalmaya yol açtı.

Sonuç: Bu bulgular oral amlodipin tedavisi ile balon injurisi uygulanmış arterlerde intimal hiperplazinin belirgin olarak azaldığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Amlodipin, Endotel hasarı,
İntimal hiperplazi

T Klin Kalp-Damar Cerrahisi 2001, 2:120-125

Summary

Objective: Intimal hyperplasia is a significant clinical problem for all vascular reconstruction procedures. Various pharmacological agents have been employed successfully in experimental models to reduce the degree of intimal hyperplasia. We investigated the effect of amlodipin on intimal hyperplasia in balloon-injured rabbits iliac arteries.

Material-Methods: Twenty-five rabbits underwent balloon denudation on the left common iliac artery. Twelve rabbits underwent only balloon-injury (group 1), another 13 rabbits (group 2) were treated with amlodipin 2 mg/kg/day through gastric gavage for 5 days before balloon-injury and were continued for 2 weeks. Plasma lipid levels and arteriyel blood pressure of all animals were measured. Measurements were obtained before treatment and on the 15th day of angioplasty procedure. Arterial specimens stained with Verhoeff's elastic tissue stain. Morphometric measurements of the intimal and medial area were performed by digital planimeter

Results: Amlodipin decreased mean arterial pressure as compared with the control ($p<0.01$). There was no significant difference in plasma lipid levels between the groups. Intimal hyperplasia developed in all balloon-injured arteries in both groups, but amlodipin therapy produced a 40.34% reduction in the intimal area.

Conclusion: These data indicate that oral administration of amlodipin significantly reduces intimal hyperplasia of balloon-injured arteries.

Key Words: Amlodipin, Endotel injury,
Intimal hyperplasia

T Klin J Cardiovascular Surgery 2001, 2:120-125

Geliş Tarihi: 06.02.2001

Yazışma Adresi: Dr.Ali RAHMAN
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi AD,
23200 ELAZIĞ

İntimal hiperplazi damar duvarında oluşan injuriye karşı gelişen normal bir yanıttır (1). Bu durum balon anjioplasti, endarterektomi, aterektomi ve greft yerleştirilmesi gibi hemen hemen tüm rekonstrüktif işlemler sonrası gelişmektedir (2).

Ancak gelişen yanıtın aşırı olması vasküler girişimlerin başarısızlığı ile sonuçlanabilmektedir. Perkütan translüminal anjioplasti sonrası 3-6 ay içerisinde %30-40 oranında restenoza yol açan bu durum, greft yetersizliklerinin de %20-50'inden sorumludur (3,4).

İntimal hiperplazide esas olay konnektif doku birikimi ile takip edilen düz kas hücre proliferasyonudur (5). Hiperplazik intimal yanıtta endotel hücreleri, düz kas hücreleri, aktive olmuş trombositler ve lökositler önemli role sahiptir (2,6). Multifaktöriyel etyolojiye sahip bu kompleks patolojik durumun önlenmesi veya azaltılması amacıyla pekçok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Revaskülarizasyon işlemlerinin başarı şansını artırmak için doğal damar yüzeyinin veya vasküler protezlerin kültür ortamında üretilen endotel hücreleri ile kaplanması (endothelial seeding) gibi girişimler (7) ile pekçok farmakolojik ajan denenmiştir (8). Aspirin (2), heparin (9), östradiol (10), kortikosteroid (11), H2 resöptör antagonistleri (12), desferoxamine (1), L-arginine (3), anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri (13) ve kalsiyum antagonistleri (14) bu ajanların en önemlileridir.

Kalsiyum antagonistleri kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (15). Deneysel çalışmalarda da intimal hiperplaziyi azalttığına dair bulgular mevcuttur (14,16). Bu çalışmamızda, intimal hiperplazi deneylerinde yoğun bir biçimde kullanılan, tavşanlarda Li ve arkadaşlarının (13) geliştirdiği balon ile endotel hasarı oluşturulması (deendotelizasyon) modelini kullanarak bir kalsiyum antagonisti olan amlodipinin etkisini araştırdık.

Materyel ve Metod

Çalışma 25 adet Yeni Zelanda tavşanı (2.2-3.2 kg) ile 2 grup oluşturularak gerçekleştirildi: Grup 1 (Balon grubu -kontrol-, n:12) ve Grup 2 (Balon + Amlodipin grubu -tedavi-, n:13). Grup 2'de yer alan tavşanlara işlemden 5 gün önce başlayarak işlem sonrası da 14 gün süreyle amlodipin verilirken kontrol grubundakilere aynı süre içerisinde herhangi bir ilaç verilmedi. Çalışmada östrojenin ateroskleroz koruyucu etkisinden sakınmak amacıyla erkek tavşanlar kullanıldı. Tedavi grubunda yer alan tavşanlara 5 gün süreyle 2 mg/kg

dozunda amlodipin (Norvasc, Pfizer) gastrik gavaj yoluyla verildi. Tedavinin 6. günü tavşanlar balon işlemine alındı. İşlem öncesi anestezi amacıyla 50 mg/kg Ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı) ve 5 mg/kg Xylazine (Rompun, Bayer) İM yapıldı. Bu dozun 1/3'ü İM olarak gerektiğinde tekrarlandı. Ayrıca 15 mg/kg Sefazolin Na (Cefamezine 1000, Eczacıbaşı) ve 300 İÜ/kg Heparin verildi.

Anjioplasti işlemi için sol femoral arter eksplore edildi, vertikal arteriotomi eşliğinde balon retrograt olarak skopi eşliğinde aortik bifurkasyona kadar ilerletildi. Bu işlem için 2.0x20 PTA (Cordis-Europass, Johnson & Johnson, Roden-Netherlands) ve İnflation Device (B.Braun, Bethlehem, Pa-USA) kullanıldı. Balon 6 atmosfer basınçta şişirilip femoral artere doğru çekilerek bu işlem 3 kez tekrarlandı. İşlem sonunda femoral arter bağlanarak cilt kapatıldı. Tavşanlar 15. gün yüksek doz pentobarbital verilerek sakrifiye edildi. Median laparotomi insizyonu ile batin açılıp abdominal aorttan common femoral artere kadar olan arteriyel yapı bütün olarak çıkarıldı. Doku örnekleri %10 formaldehitte fikse edildi. Balon işleminin etkisini incelemek için sol iliak arter kullanılırken, normal arter yapısını değerlendirmek amacıyla da deneyin sağ iliak arteri kullanıldı. Arteriyel kesitler, tüm deneklerde aortik bifurkasyon sonrası 3. cm'den alındı ve parafin bloklara gömüldü. Histomorfolojik inceleme için preparatlar Hemotoxiline / eosin (HE) ile boyandı. Ayrıca internal ve eksternal lamina sınırlarını daha iyi göstermek amacıyla Verhoeff'un elastik boyası kullanıldı. Histopatolojik değerlendirme için Petrik ve arkadaşlarınca geliştirilip günümüzde benzer çalışmalarda kullanılmakta olan morfometrik yöntemden yararlanıldı (17). Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu (Olympus BX50, Japan) ile incelenerek fotoğraflandırıldı. İntima ve media alanları, hazırlanan bu fotoğraflar üzerinden dijital planimetre (Placaom KP-90 Sokusha, Japonya) kullanılarak hesaplandı.

İlacın hemodinamik etkilerini belirlemek amacıyla çalışma öncesi (işlemden 5 gün önce) ve balon işleminin 15. gününde monitörizasyon uygulandı (Siemens SC 6000, USA). Bu amaçla sağ kulak middle arteri 24 G branül ile kanüle edilip, transdusere (Transpac, Abbot) bağlanarak arteriyel tansiyonları ve göğüs elektrodları yerleştirilerek de nabız kayıtları alındı.

İlacın lipid düzeylerine etkisini görmek için tedavi öncesi ve işlem sonrası 15. günde 4 cc venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüje edilerek otoanalizörde (Olympus AU600, Japan) değerlendirildi.

Tüm değerler + ortalama standart sapma olarak verildi. Grupların karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapılırken, grup içi karşılaştırmada Wilcoxon Rank testi kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

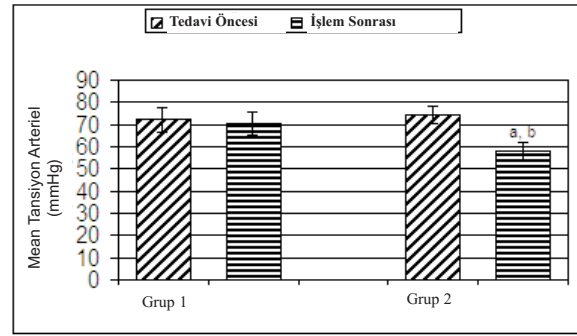
Bulgular

Deneklerin preoperatif arteriyel tansiyonları arasında fark bulunmadı. Grup 1'de yer alan deneklerin tansiyonları işlem sonrasında da değişime uğramadı. Şekil 1'de gösterildiği gibi Grup 2'deki tavşanların ise tedavi sonrasında tansiyonlarında azalma tespit edildi ($P < 0.001$). Her 2 grupta da tedavi öncesi ile işlem sonrası 15.gün nabız sayıları arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Kan lipid düzeyleri incelendiğinde her grupta yer alan tavşanların işlem sonrası 15.gün değerlerinin değişmediği görüldü. Gruplar arasında da fark yoktu (Tablo 1).

Patolojik incelemelerde her iki grupta balon işlemi uygulanmayan sağ iliak arterler normal arter yapısı göstermekteydi. Grup 1'de yer alan tavşanların balon uygulanan sol iliak arterlerinde belirgin intimal kalınlaşma gözlenirken (Resim 1A,B), grup 2'de (tedavi grubu) yer alan deneklerde gelişen intimal kalınlaşma kontrol grubuna göre daha azdı (Resim 2A,B).

Patolojik kesitlerin histomorfometrik ölçümlerinde her 2 grupta işlem yapılmayan sağ iliak arterlerin intima alanları çok küçüktü (0.001 mm^2). İşlem sonrasında ise intimal alanlar grup 1'de 0.295 ± 0.14 ($0.201-0.365$) mm^2 grup 2'de



Şekil 1. Grupların tedavi öncesi ve işlemin 15.günü kaydedilen mean arteriyel tansiyonları.

^a $p < 0.01$ Grup 1 ve 2'nin işlemin 15. günü kaydedilen ortalama kan basınçları.

^b $p < 0.001$ Grup 2'de tedavi öncesi ve işlemin 15.günü ortalama kan basınçları.

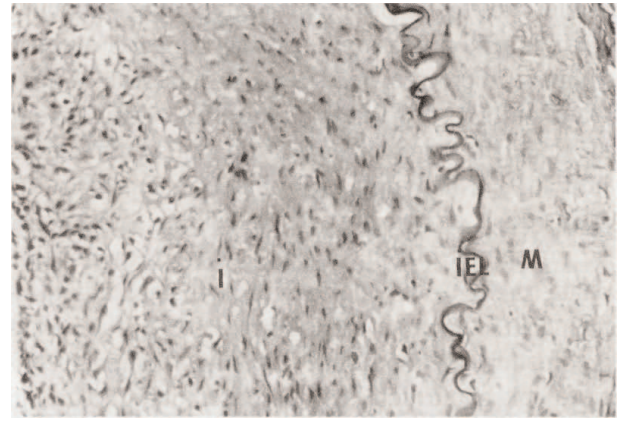
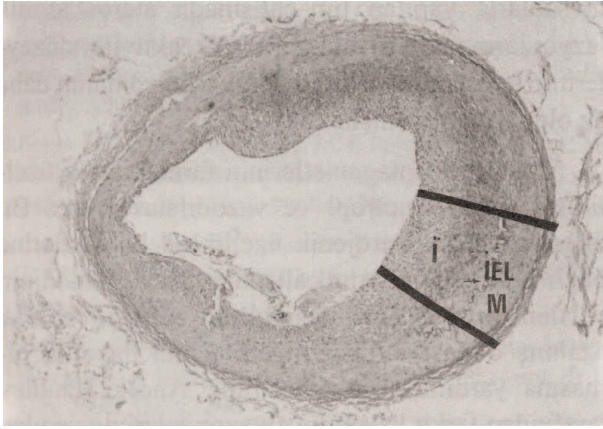
0.176 ± 0.09 ($0.124 - 0.261$) mm^2 olarak ölçüldü. İntimal alanlardaki artışlar her iki grup için de anlamlıydı ($p < 0.001$) (Şekil 2). Ancak her 2 gruptaki değerlerin karşılaştırılmasında amlodipin tedavisi uygulanan gruptaki intimal alandaki artışın kontrol grubuna göre %40.34 daha az olduğu bulundu. Media alanları grup 1'de 0.310 ± 0.05 ($0.281 - 0.317$) mm^2 'den 0.317 ± 0.09 ($0.301 - 0.340$) mm^2 'e, grup 2'de 0.312 ± 0.06 ($0.305 - 0.321$) mm^2 'den 0.319 ± 0.07 ($0.302 - 0.330$) mm^2 'e değişirken bu değişimler anlamlı bulunmadı. İntima / media oranlarına bakıldığında ise işlem sonrası grup 1'de 91.11 ± 2.36 olan değer grup 2'de 55.14 ± 2.47 olarak bulundu ($p < 0.001$).

Tartışma

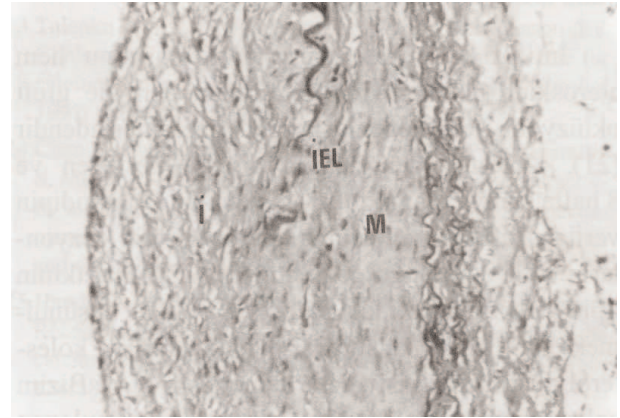
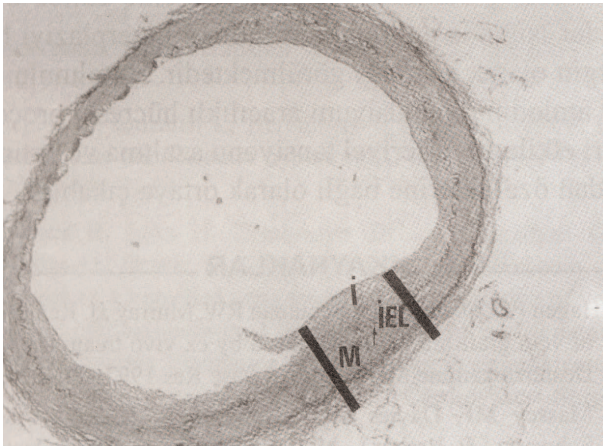
Nativ arteriyel ve greft iyileşmesi, etkilenmiş endotel hücrelerinin altında düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile birlikte (6). Hiperplazik intimal yanıt aktive plateletler, lökositler, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinden salınan mitojen-

Tablo 1. Grupların tedavi öncesi ve işlemin 15. günü elde edilen plazma lipid düzeyleri.

Lipid Düzeyleri (mg/dl)	Grup 1		Grup 2	
	Tedavi Öncesi	İşlemin 15. günü	Tedavi Öncesi	İşlemin 15. günü
Total Kolesterol	20.7 + 2.3	21.1 + 1.8	19.9 + 3.5	20.3 + 2.9
HDL K	0.5 + 1.2	0.5 + 1.6	0.5 + 1.3	0.4 + 1.9
LDL K	8.3 + 1.8	8.5 + 1.5	7.8 + 2.1	8.0 + 1.6
VLDL K	11.9 + 2.1	12.1 + 2.4	11.6 + 2.2	11.9 + 2.0
Trigliserid	62.2 + 7.2	65.3 + 9.1	65.7 + 8.3	64.8 + 8.5



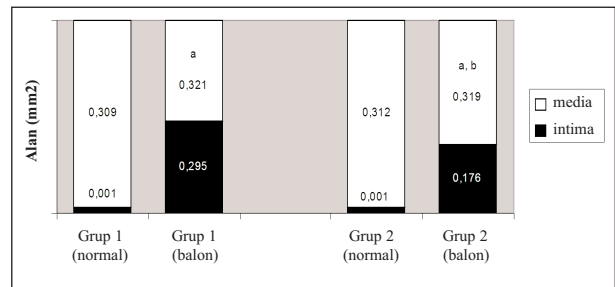
Resim 1. Kontrol grubunda (Grup 1) yer alan bir tavşanın anjioplasti uygulanan sol iliak arterinin genel histolojik görünümü (Verhoeff'un elastin boyası x 40) (1 - A) ve bu damar üzerinde kalın çizgilerle işaretlenmiş bölgedeki intimal hiperplazinin büyük büyütme görünümü (Verhoeff'un elastin boyası x 200) (1- B). (İ: İntima, M: Media, İEL: İnternal Elastik Lamina)



Resim 2. Amlodipin tedavisi uygulanan Grup 2'deki bir tavşanın anjioplasti uygulanan sol iliak arterinin genel histolojik görünümü (Verhoeff'un elastin boyası x 40) (2 - A) ve bu damar üzerinde kalın çizgilerle işaretlenmiş bölgedeki intimal hiperplazinin büyük büyütme görünümü (Verhoeff'un elastin boyası x 200) (2 - B). (İ: İntima, M: Media, İEL: İnternal Elastik Lamina)

lerle belirlenir (14). Balon ile endotel hasarı sonrası yaralanmış damar bölgesinde akut platelet agregasyonu ve aktivasyonu meydana gelir. Aktive trombositlerden thromboxan A2, serotonin gibi vazospazm yapıcı ürünler salınır. Damar yaralanması daha da artar (3).

Yaralanmış bir arterde patolojik intimal hiperplazi gelişiminde esas olay düz kas hücrelerinin replikasyonu ve migrasyonudur. Replikasyon basic fibroblast growth faktör (bFGF) aracılığı ile olurken platelet derived growth factor (PDGF) migrasyonun önemli mediatörüdür (18). Hipertansif ratların aortasından hazırlanan kültür ortamında PDGF düz kas hücre membran resöptörlerini in-



Şekil 2. Her iki gruptaki deneklerin normal sağ iliak ve balon işlemi uygulanan sol iliak arterlerinin intima ile media oranları.

^a $p < 0,001$ Grup 1 ve 2'de işlem yapılmayan sol iliak arter ile işlem yapılan sağ iliak arterlerinin intima kalınlıkları.

^b $p < 0,001$ Grup 1 ve 2'de işlem yapılan sağ iliak arterlerinin intima kalınlıkları.

dükler ve fosfolipaz C'yi aktive eder. Sonunda kalsiyum mobilizasyonu, protein kinaz C aktivasyonu ve hücre proliferasyonu stimüle olur. Aktive trombositler, fibrinojen aracılıklı agregasyonu alevlendirir. Agregasyon olayı da kalsiyum bağımlıdır (19). Kalsiyum antagonistlerinin antiproliferatif etkisi; artmış duvar prostasiklin formasyonu ve yükselmiş platelet cyclic adenosin monophosphate (cAMP) seviyeleri sonucu prostaglandin sentezindeki değişimle alakalıdır (20). Kalsiyum antagonistleri araşidonik asit'in 12 lipooksijenaz etkisiyle çok güçlü düz kas hücre kemotaktik özelliği olan metabolitlere dönüşümünü engeller. Verapamil kültür ortamında damar düz kas hücrelerinde DNA sentezini azaltmaktadır (14). Hipertansif ratların aortasından hazırlanan kültür ortamında amlodipinin bFGF sentezini ve düz kas hücre migrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (15).

İntimal düz kas hücre proliferasyonu hem aterosklerotik plak formasyonunun hem de greft oklüzyonu ve restenozların ortak özelliklerindedir (21). Kolesterolde zengin diyetle beslenen ve 8 hafta süreyle 1mg/kg/day gün dozunda amlodipin verilen ratların aortasında aterosklerotik lezyonların daha az olduğu gözlenmiştir (22). Bu etkinin lipid düşürücü etkiden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Çünkü kalsiyum antagonistlerinin kolesterol düşürücü etkisi gösterilememiştir (14). Bizim çalışmamızda da intimal hiperplazi uygulanan tavşanlarla yaklaşık 20 günlük amlodipin tedavisi uygulanan tavşanların trigliserit ile HDL, LDL, VLDL ve total kolesterol değerleri arasında bir fark bulunamamıştır.

İntimal hiperplaziden sorumlu diğer bir faktör de lökosit kemotaksisi ve birikimidir. Yaralanmış bölgeye lökosit migrasyonu ve adezyonu düz kas hücrelerinin mediadan intimaya migrasyonunu stimüle eder. Burada lökositlerden salınan platelet activating factor (PAF), interlökin 1, süperoksit radikallerin ve proteazların salınımıyla gelişen inflamatuvar yanıt rol oynar (3). Serbest oksijen radikalleri intimal hiperplaziye yol açmaktadır. Superoxyde dismutase (SOD) bir protektif enzimdir ve enzimin eksojen verilmesiyle intimal hiperplazinin azaltıldığı bilinmektedir (1). Amlodipin de antioksidan özellik taşımaktadır (23). Kolesterolde zengin diyetle beslenmiş

tavşanlarla yapılan bir çalışmada aterosklerotik lezyonların azlığı yanında SOD aktivite düzeylerinin korunduğu ve lipid peroksidasyonunun daha az olduğu saptanmıştır (24).

Kalsiyum antagonistlerinin farmakolojik özellikleri negatif inotropi ve vazodilatasyondur. Bu bileşiklerin antiaterojenik özellikleri bu etkilerine bağlı olabilir (3). Bizim çalışmamızda da amlodipin verilen grupta kan basıncının belirgin olarak azalmış olması intimal hiperplazinin daha az olmasına yardımcı olmuş olabilir. Ancak Handley tarafından farklı kalsiyum antagonistleriyle yapılan bir çalışmada ratların karotis arterlerinde balon injurisi oluşturulmuş, kan basıncı üzerine farklı etkilerine rağmen intimal hiperplaziyi azaltmada benzer etki gösterdikleri bildirilmiştir (25).

Sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen bulgular ışığında amlodipinin intimal hiperplaziyi belirgin olarak azalttığı görülmektedir. Bu olumlu etki amlodipinin kalsiyum aracılıklı hücresel süreçleri etkileme, arteriyel tansiyonu azaltma ve antioksidan özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkabilir.

KAYNAKLAR

1. Hagen PO, Davies MG, Schuman RW, Murray JJ. Reduction of vein graft intimal hyperplasia by ex vivo treatment with Desferrioxamine Manganese. *J Vasc Res* 1992; 29:405-9.
2. Massey MF, Davies MG, Svendsen E, Klyachkin ML, Schwartz LB, Barber L, McCann RL, Hagen PO. Reduction of experimental vein graft intimal hyperplasia by ketanserin. *Journal of Surgical Research* 1993; 54:530-8.
3. Chen C, Mattar SG, Lumsden AB. Oral administration of L-Arginine reduces intimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid arteries. *Journal of Surgical Research* 1999; 82: 17-23.
4. Chervu A, Moore WS. An overview of intimal hyperplasia. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171:433-47.
5. Muller DW, Ellis SG, Topol EJ. Experimental models of coronary artery restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:418-32.
6. Ombrellaro MP, Stevens SL, Schaeffer DO, Freeman MB, Sciarrotta J, Carroll R, Goldman MH. The role of platelet-derived growth factor in intraluminal stented graft healing. *J Am Coll Surg* 1997; 184:49-57.
7. Darçın OT, Tetik Ö, Rahman A, Doymaz MZ, Gezen MR, Çekirdekçi A. İntima harabiyeti oluşturan arterde açık kalma oranını artırıcı bir yöntem olarak endotel hücresi yerleştirilmesi (deneysel çalışma). *GKDC Dergisi* 1998; 6:229-35.
8. Clowes AW, Reidy MA. Prevention of stenosis after reconstruction: pharmacological control of intimal hyperplasia - A review. *J Vasc Surg* 1991; 13: 885-91.

9. Gilbertson JJ, Pettengill OS, Cronenwett JL. Antiproliferative effect of heparin on human smooth muscle cells cultured from intimal hyperplastic lesions of vein grafts. *Ann Vasc Surg* 1992; 6(3):265-71.
10. Foege ML, Asotra S, Howell MH, Ramwell PW. Estradiol inhibition of arterial neointimal hyperplasia after balloon injury. *J Vasc Surg* 1994; 19(4):722-6.
11. Chervu A, Moore WS, Quinones-Baldrich WJ, Henderson T. Efficacy of corticosteroids in suppression of intimal hyperplasia. *J Vasc Surg* 1989; 10(2):129-34.
12. Low JD, House AK, Norman PE. Role of cimetidine in the prevention of intimal hyperplasia in rat carotid artery. *Br J Surg* 1996; 83(1):72-4.
13. Li J, Wanchun C. Benazepril on tissue angiotensin-converting enzyme and cellular proliferation in restenosis after experimental angioplasty. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1997; 30: 790-7.
14. El-Sanadiki MN, Cross KS, Murray JJ, Schuman RW, Mikat E, McCann RL, Hagen PO. Reduction of intimal hyperplasia and enhanced reactivity of experimental vein bypass grafts with verapamil treatment. *Ann Surg* 1990; 212(1): 87-96.
15. Stepien O, Iouzalén L, Herembert T, Zhu DL, Marche P. Amlodipine and vascular hypertrophy. *Int J Cardiol* 1997; 62(suppl 2):79-84.
16. Brauner R, Laks H, Drinkwater DC Jr, Chaudhuri G, Shvarts O, Drake T, Bhuta S, Mishaly D, Fishbein I, Golomb G. Controlled periadventitial administration of verapamil inhibits neointimal smooth muscle cell proliferation and ameliorates vasomotor abnormalities in experimental vein bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(1):53-63.
17. Petrik PV, Gelabert HA, Moore WS, Baldrich WQ. The effect of vitamin E and doxycycline on the development of intimal hyperplasia. *J Surg Res* 1996; 60:279-83.
18. Cucina A, Borrelli V, Di Carlo A, Pagliei S, Corvino V, Santoro-D'Angelo L, Cavallaro A, Sterpetti AV. Thrombin induces production of growth factors from aortic smooth muscle cells. *J Surg Res* 1999; 82(1):61-6.
19. Chervu A, Clagett P. Bleeding & Clotting disorders. Dean RH, Yao JST, Brewster DC (eds). *Current diagnosis and treatment in vascular surgery*, Appleton & Lange, 1995:55-79.
20. Mehta JL. Influence of calcium-channel blockers on platelet function and arachidonic acid metabolism. *Am J Cardiol* 1985;55:158-64.
21. Winkles JA, Friesel R, Alberts GF, Janat MF, Liao G. Elevated expression of basic fibroblast growth factor in an immortalized rabbit smooth muscle cell line. *Am J Pathol* 1993; 143(2):518-27.
22. Nayler WG, Gu XH. Vascular and myocardial effects of amlodipine: an overview. *Postgrad Med J* 1991; 67(suppl 5): 41-3.
23. Tulenko Tn, Laury-Kleintop L, Walter MF, Mason RP. Cholesterol, calcium and atherosclerosis: is there a role for calcium channel blockers in atheroprotection? *Int J Cardiol* 1997; 62(suppl 2):55-66.
24. Chen L, Haught WH, Yang B, Saldeen TG, Parathasarathy S, Mehta JL. Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanisms of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(2):569-75.
25. Handley DA, Van Valen RG, Melden MK, Saunders RN. Suppression of rat carotid lesion development by the calcium channel blocker PN 200-110. *Am J Pathol* 1986; 124:88-93.