

Przerost lewej komory — współczesne poglądy na patofizjologię, związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym i możliwości terapeutyczne

Left ventricular hypertrophy — current views on the pathophysiology, association with cardiovascular risk, and therapeutic options

Paweł Rostoff, Andrzej Gackowski, Jadwiga Nessler, Wiesława Piwowarska

Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

WSTĘP

Przerost lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*) to fizjologiczne lub patologiczne zwiększenie masy mięśnia lewej komory powyżej przyjętych wartości prawidłowych [1, 2].

Rozpoznanie LVH można ustalić na podstawie kryteriów elektrokardiograficznych (EKG) i echokardiograficznych, a także za pomocą obrazowania serca metodą rezonansu magnetycznego (MRI) lub na podstawie wyników badań sekcyjnych [1, 2].

Dzięki badaniom anatomopatologicznym ustalono, że prawidłowa średnia masa obu komór nie powinna przekraczać 250 g, w tym średnia masa lewej komory (LVM, *left ventricular mass*) wraz z przegrodą międzykomorową powinna być mniejsza niż 190 g, masa prawej komory zaś — mniejsza niż 65 g [3]. W LVH związanym z nadciśnieniem tętniczym całkowita masa serca może przekraczać 400 g, szczególnie u chorych z objawami niewydolności serca [3]. Jak wynika z piśmiennictwa, największą masę serca opisywano u osób z niedomykalnością zastawki aortalnej i u pacjentów z kardiomiopatią przerostową (ok. 1000 g) [4].

PATOFIZJOLOGIA PRZEROSTU LEWEJ KOMORY

Etiopatogeneza przerostu lewej komory jest złożona i zależy od typu przerostu [2, 3]. Przerost koncentryczny jest najczęściej wynikiem przeciążenia ciśnieniowego (następczego, *afterload*) lewej komory, związanego m.in. z nadciśnieniem tętniczym, zwężeniem lewego ujścia tętniczego czy koarktacją aorty. Z kolei przerost ekscentryczny jest zwykle skutkiem przeciążenia objętościowego (wstępnego, *preload*) serca i towarzyszy m.in. niedomykalności zastawki mitralnej

i aortalnej, a także innym wadom z nieprawidłowym przebiegiem wewnątrz- i/lub zewnątrzsercowym [3]. Niezależnie od powyższych przyczyn hemodynamicznych do przerostu lewej komory może dochodzić także w innych schorzeniach mięśnia sercowego, takich jak kardiomiopatia przerostowa i kardiomiopatie spichrzeniowe (przerost koncentryczny) oraz kardiomiopatia rozstrzeniowa (przerost ekscentryczny) [1–3].

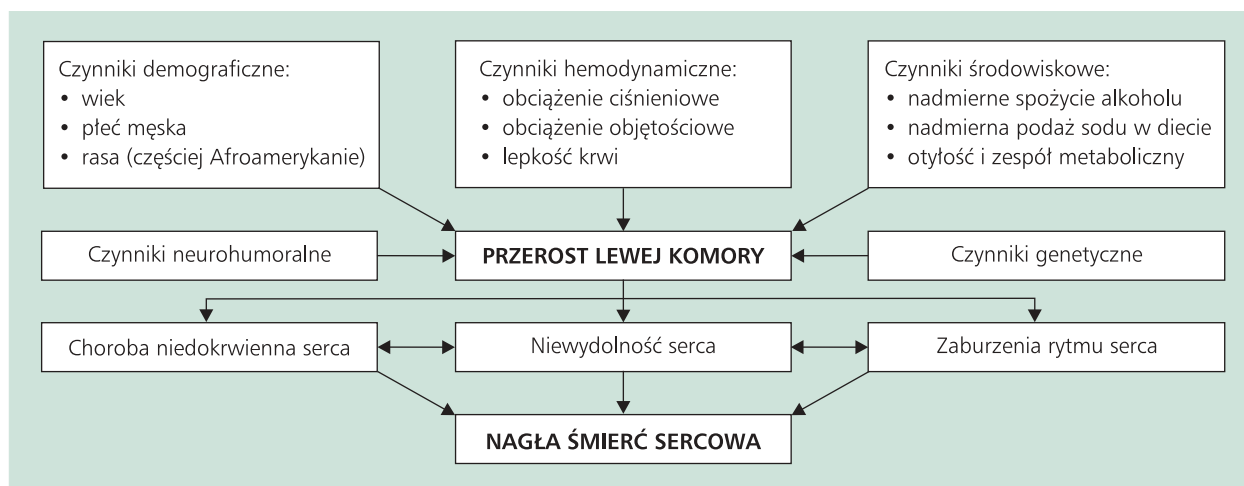
Chociaż czynniki hemodynamiczne mają kluczowe znaczenie w patogenezie przerostu lewej komory, istotną modulującą rolę w jego rozwoju odgrywają czynniki demograficzne (wiek, płeć, rasa), środowiskowe (otyłość i zespół metaboliczny, nadmierne spożycie sodu w diecie, konsumpcja alkoholu), neurohumoralne (m.in. układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), pobudzenie układu współczulnego, katecholaminy, endotelina-1, czynniki wzrostowe) oraz czynniki genetyczne (ryc. 1) [1–3].

Wiek jest ważnym czynnikiem ryzyka LVH. W badaniu *Framingham Heart Study* częstość LVH wynosiła 6% u osób poniżej 30. roku życia i 43% w grupie osób ≥ 70 lat [5]. Niezależnie od wieku LVH częściej stwierdza się u mężczyzn [1–3]. Rzadsze występowanie LVH u kobiet, szczególnie w wieku przedmenopauzalnym, może wskazywać na korzystny wpływ estrogenów i ich ochronne działanie przed przerostem lewej komory [3]. Częstość LVH zależy także od czynników rasowych [1–3, 5]. Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych wykazały, że częstość LVH w populacji ogólnej wynosi 16% u osób rasy białej i 33–43% u Afroamerykanów [5]. Ponadto współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) zgonu związanego z LVH w 10-letniej obserwacji, standaryzowany pod względem wieku i skurczo-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Paweł Rostoff, Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, CMUJ, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, tel./faks: +48 12 633 67 44, e-mail: prostoff@vp.pl

Praca wpłynęła: 14.10.2009 r. Zaakceptowana do druku: 21.10.2009 r.



Rycina 1. Patogeneza przerostu lewej komory

wego ciśnienia tętniczego, był najwyższy u Afroamerykanów i wynosił 2,31 (95% CI 1,61–3,34), podczas gdy u osób rasy białej 1,32 (95% CI 1,07–1,62; $p = 0,008$) [6].

Zwiększenie LVM może nawet w 60% zależeć od czynników genetycznych [7]. Wiadomo, że progresja LVH wiąże się z ekspresją innych genów niż podczas regresji przerostu [8]. Friddle i wsp. [9] na modelu zwierzęcym wykazali, że w procesie progresji i regresji LVH uczestniczy 55 genów, przy czym 32 z nich ulega ekspresji wyłącznie w fazie progresji, podczas gdy 8 genów jest aktywnych jedynie w trakcie regresji LVH. Wśród czynników genetycznych mogących prowadzić do LVH wymienia się mutacje genów kodujących: białka kurczliwe i podporowe sarkomeru (m.in. lekki łańcuch miozyny, ciężki łańcuch β -miozyny, α -tropomiozyny, aktywne) i kanały jonowe [5, 10]. Również mutacje genów kodujących: białka regulujące homeostazę wapniową w kardiomiocytach, enzymy szlaków metabolicznych, czynniki wzrostowe i molekuly sygnałowe, a także białka układu RAA mogą być związane z LVH [5, 10]. Mutacje genów kodujących białka sarkomeru zwykle dziedziczą się w sposób autosomalny i dominujący i mogą prowadzić do ciężkiego LVH charakterystycznego dla kardiomiopatii przerostowej (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*) [5, 10, 11]. Spośród około 400 zidentyfikowanych mutacji genetycznych związanych z HCM, najczęściej występują mutacje w genie *MyBP-C*, kodującym białko C wiążące miozyny, a także w genie *β MHC*, kodującym łańcuch ciężki β -miozyny [11]. Zróżnicowana penetracja cech fenotypowych w HCM jest największa w przypadku mutacji genu kodującego łańcuch ciężki β -miozyny i przekracza 90% [5].

Główną przyczyną LVH jest nadciśnienie tętnicze pierwotne, na które według ostatnich szacunków choruje około 1/4 populacji na świecie [1, 3, 12]. W Polsce, jak wynika z programu NATPOL III PLUS, na nadciśnienie tętnicze choruje 8,6 mln osób, co stanowi 29% populacji polskiej w wieku 17–94 lat [13]. Przerost lewej komory stwierdza się u 22–

60% chorych na nadciśnienie tętnicze [5]. Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym czynnikiem ryzyka LVH w populacji ogólnej [3]. Dane z badania *Framingham* wskazują, że ryzyko LVH u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia wynosi 1,3–1,6% i zwiększa się do 2,7–5,6% u osób z nadciśnieniem tętniczym 1 stopnia według kryteriów ESH/ESC z 2007 roku oraz do 11,8–18,8% u chorych z nadciśnieniem tętniczym 3 stopnia [3, 14]. Jeszcze wyższą częstość LVH (75,6–82,6%) stwierdzano u pacjentów ze złośliwym nadciśnieniem tętniczym [15]. Wytyczne ESH/ESC (2007 r.) dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym klasyfikują LVH jako tzw. subkliniczne uszkodzenie narządowe [14]. Interesujący jest fakt, że zwiększona LVM u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia jest czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego [3]. W badaniach epidemiologicznych wykazano także większe rozpowszechnienie LVH wśród osób otyłych [1–3].

W warunkach fizjologicznych kardiomiocyty stanowią około 1/3 liczby wszystkich komórek serca i odpowiadają za 70–80% masy serca [16]. Ze względu na fakt, że większość kardiomiocytów traci w okresie postnatalnym zdolność do podziałów, LVH jest spowodowany przede wszystkim reakcją hipertroficzną miocytów serca [1, 16–18]. W patogenezie LVH uczestniczą także: włóknienie mięśnia sercowego, zaburzenia rezerwy wieńcowej i stres oksydacyjny [1, 16, 17]. Znaczenie apoptozy kardiomiocytów w patogenezie LVH jest aktualnie przedmiotem badań [1, 16, 17].

Molekularne mechanizmy przerostu kardiomiocytów są złożone. Obejmują one zmiany w wewnątrzkomórkowych szlakach transdukcji sygnału, co prowadzi do aktywacji wielu kinaz białkowych, w tym kinaz z rodziny MAP (MAPK) i kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3-K, p110 α), oraz ekspresji tzw. genów wczesnych (*immediate-early genes*): *c-fos*, *c-myc*, *c-jun*, *Erg-1* [5, 16]. W wyniku tych zmian dochodzi do cofnięcia się fenotypu miocytów serca i przyjęcia fenotypu zbliżonego do płodowego [16, 19]. Towarzyszy temu powięk-

szczeniu i wydłużeniu komórek mięśnia sercowego, zwiększenie liczby sarkomerów oraz ekspresja płodowych izoform białek kurczliwych (m.in. α -aktyny, β -troponiny, łańcuchów ciężkich β -miozyny) [5, 19, 20]. Ponadto dochodzi do pobudzenia ekspresji genów kodujących peptydy natriuretyczne (ANP i BNP) oraz zwiększenia ekspresji i zmian stosunku ilościowego α - i β -miozyny na korzyść izoformy beta [5, 19]. W przerośniętym miokardium stwierdza się także zaburzenia ekspresji i funkcji białek komórkowego obiegu jonów wapnia, zmniejszenie ekspresji koneksyny oraz zmniejszenie ekspresji i zmiany przewodnictwa kanałów potasowych (m.in. K_1 , K_r , K_{to}) [5, 19].

Istnieją dowody, że u podłoża patologicznego LVH leży aktywacja innych szlaków transdukcji sygnału niż w przypadku przerostu fizjologicznego [16]. Fizjologiczny LVH, który może się rozwinąć u osób wyczynowo uprawiających sport, jest mediowany głównie przez kinazę 3-fosfatydyloinozytolu [16]. Aktywność tego enzymu jest regulowana m.in. przez pobudzenie receptora RTK przez insulinopodobny czynnik wzrostu-1 [16]. Z kolei dla procesów patologicznego LVH kluczowa jest aktywacja białka $G\alpha_q$, związana m.in. z pobudzeniem receptora GPCR, przez angiotensynę II, endotelinę-1 czy noradrenalinę [16]. Aktywacja białka $G\alpha_q$ prowadzi do wzbudzenia aktywności fosfolipazy C (PLC) i wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego produktów jej aktywności: 1,2-diacylglicerolu (DAG) i 1,4,5-trifosforanu inozytolu (IP_3) [16]. Wykazano, że DAG, aktywując szlaki kinazy białkowej C (PKC) i kinaz z rodziny MAP (m.in. ERK, JNK, p38), prowadzi do hipertrofii kardiomiocytów [19]. Ważną rolę w tych procesach odgrywają tzw. niskocząsteczkowe GTPazy, w tym białka: Rho, Ras i Rac [19]. Z kolei IP_3 , zwiększając poziom kationów wapnia w cytozolu komórek mięśnia sercowego, efektywnie pobudza szlak kalcineuryny (Cn) [7, 19]. Prowadzi to do defosforylacji czynnika transkrypcyjnego aktywowanych limfocytów T (NFAT), szczególnie NFAT3, jego translokacji do jądra komórkowego i aktywacji „przerostowego” programu transkrypcji genów [7, 19]. Jony wapnia mogą aktywować kalcineurynę w co najmniej dwóch mechanizmach: poprzez wiązanie uwapnionej kalmoduliny oraz poprzez aktywację kalpainy [19]. Uwzględniając aktualną wiedzę, aktywacja szlaku kalcineuryny ma kluczowe znaczenie w indukowaniu przerostu kardiomiocytów i uruchomieniu programu fenotypu płodowego [7]. Jest też jednym z najlepiej poznanych mechanizmów wewnątrzkomórkowych prowadzących do przerostu kardiomiocytów [19]. Wyniki badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych dodatkowo wskazują, że farmakologiczne hamowanie aktywności kalcineuryny cyklosporyną lub takrolimusem uniemożliwia przerost kardiomiocytów [7]. Postuluje się także pogląd, że korzystne działanie inhibitorów konwertazy i antagonistów receptora angiotensynowego na procesy LVH może częściowo wynikać z wpływu tych leków na metabolizm kalcineuryny [7, 19]. Potwierdzają to badania Nagaty i wsp. [21], którzy na

modelu zwierzęcym (szczury szczepu Dahla z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem sodowrażliwym) wykazali, że podawanie kandesartanu w dawkach niemających wpływu na ciśnienie tętnicze hamuje produkcję kalcineuryny, hipertrofię kardiomiocytów i włóknienie mięśnia sercowego.

Włóknienie mięśnia sercowego jest ważnym elementem LVH. Jak wynika z piśmiennictwa [3, 17, 18], w LVH związanym z nadciśnieniem tętniczym włóknienie początkowo obejmuje przestrzeń wokół drobnych tętnic i tętniczek wieńcowych (włóknienie okołonaczyniowe), a następnie progresywnie zajmuje całą przestrzeń śródmiąższową (włóknienie śródmiąższowe). Interesujący jest fakt, że włóknienia okołonaczyniowego, a także pogrubienia i zeszywnienia ścian tętniczek i tętnic wieńcowych nie stwierdza się w LVH wtórnym do stenozy aortalnej [3].

Mechanizmy komórkowe włóknienia obejmują proliferację i aktywację fibroblastów serca, komórek mięśni gładkich naczyń i śródbłonna oraz wzmożoną biosyntezę kolagenu, szczególnie typu I i III [3, 17]. Nadprodukcję kolagenu uważa się za najważniejszy mechanizm prowadzący do rozkurczowej dysfunkcji lewej komory i zmniejszenia rezerwy wieńcowej u chorych z LVH [17]. Ograniczenie rezerwy wieńcowej może wynikać z co najmniej dwóch mechanizmów [17]. I tak, włóknienie okołonaczyniowe prowadzi do zaburzeń w wazodylatacji, podczas gdy włóknienie śródmiąższowe upośledza fazę rozkurczu serca, w czasie której odbywa się przepływ wieńcowy [17]. Chociaż kardiomiocyty nie produkują kolagenu, mogą wpływać na procesy włóknienia przez regulowanie aktywności fibroblastów serca [17–19]. Wśród czynników pobudzających fibroblasty do syntezy macierzy zewnątrzkomórkowej wymienia się zarówno czynniki hemodynamiczne, jak i neurohumoralne, w tym osoczowy i tkankowy układ RAA, a także czynniki wzrostu ($TGF\beta_1$, FGF, PDGF), katecholaminy, pobudzenie układu współczulnego, endotelina-1 i wolne rodniki tlenowe [17–19].

Jak wynika z piśmiennictwa [3, 22], samo przeciążenie ciśnieniowe lewej komory nie wystarcza do rozwoju włóknienia mięśnia sercowego. Brilla i wsp. [22] na modelu zwierzęcym wykazali, że podwiązanie aorty poniżej odejścia tętnic nerkowych prowadzi do LVH, ale nie do włóknienia mięśnia sercowego. Dopiero aktywacja układu RAA, spowodowana podwiązaniem aorty proksymalnie od odejścia tętnic nerkowych, powodowała przerost i włóknienie mięśnia sercowego [22]. Podobne wyniki w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach uzyskiwano po dożylniej infuzji angiotensyny II i aldosteronu [3]. Wskazuje to na znaczenie układu RAA, wśród czynników neurohumoralnych, w patogenezie włóknienia serca związanego z LVH [1, 3, 17, 18]. Wykazywano także istotny wpływ zwiększonej podaży sodu w diecie na procesy włóknienia serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym [3, 17]. Według aktualnej wiedzy [20] czynniki hemodynamiczne i neurohumoralne mogą mieć synergistyczny wpływ na procesy włóknienia mięśnia sercowego w przebiegu LVH.

Biorąc pod uwagę wyniki ostatnio opublikowanych badań, włóknienie mięśnia sercowego może wynikać nie tylko ze wzmożonej biosyntezy kolagenu przez pobudzone fibroblasty serca [18]. Nie mniej ważną przyczyną włóknienia mięśnia sercowego u chorych z LVH są zaburzenia zewnątrzkomórkowej degradacji kolagenu przez metaloproteiny macierzy (MMP), głównie MMP-1, której aktywność jest regulowana przez tkankowy inhibitor metaloproteiny TIMP-1 [18]. Timms i wsp. [23] wykazali, że zwiększona zawartość kolagenu typu III w mięśniu sercowym i ścianach tętnic, stwierdzana u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, wynika z jego zaburzonej degradacji, spowodowanej wysokim stężeniem TIMP-1. Ponadto wiadomo, że angiotensyna II hamuje trawienie kolagenu poprzez redukcję aktywności MMP-1 w fibroblastach serca i poprzez zwiększenie syntezy TIMP-1 przez komórki śródbłonna [18].

Układ RAA pełni ważną funkcję w mechanizmach przerostu kardiomiocytów i włóknienia mięśnia sercowego [3, 18, 19]. Jak wynika z piśmiennictwa [3], układ RAA może pobudzać hipertrofię kardiomiocytów i włóknienie serca w co najmniej trzech mechanizmach: poprzez zwiększenie ciśnienia tętniczego, wskutek bezpośredniego działania angiotensyny II oraz aldosteronu [3]. Wiadomo, że angiotensyna II stymuluje przerost komórek mięśnia sercowego niezależnie od czynników hemodynamicznych, w tym ciśnienia tętniczego [3, 17]. W warunkach prawidłowych kardiomiocyty wykazują ekspresję angiotensynogenu, 3 enzymów konwertujących angiotensynę (ACE, ACE2, chymaza), a także co najmniej 2 receptorów dla angiotensyny II (AT_1 i AT_2) [3, 19]. Większość badaczy uważa, że kardiomiocyty nie są zdolne do efektywnej biosyntezy reniny, którą w związku z tym pobierają z przestrzeni pozakomórkowej [19]. W LVH obserwuje się zwiększoną ekspresję enzymu konwertazy angiotensyny (ACE), angiotensynogenu i receptorów AT_1 [19]. Sadoshima i wsp. [24] wykazali, że kardiomiocyty hodowane *in vitro* i poddawane działaniu sił rozciągania, odzwierciedlających wtórne do przeciążenia hemodynamicznego naprężenia ścian lewej komory *in vivo*, produkują i wydzielają angiotensynę II w mechanizmie autokrynnym. To z kolei prowadzi do aktywacji szlaków kinaz białkowych, których końcowym rezultatem jest hipertrofia miocytów serca [24, 25]. Wykazano także, że siły rozciągania prowadzą do zwiększenia ekspresji genów dla angiotensynogenu, ACE i receptorów AT_{1A} [25]. Również sama angiotensyna II wydatnie zwiększa ekspresję genów kodujących angiotensynogen i ACE, ale jednocześnie zmniejsza ekspresję receptorów AT_{1A} [25]. Niedawno opublikowane wyniki badań Scaglione i wsp. [26] wskazują, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym podwójna blokada układu RAA, za pomocą inhibitora konwertazy (ramipryl) i bloкера receptora angiotensynowego (losartan), jest skuteczniejsza w zmniejszaniu LVM, a także w obniżaniu osoczowego stężenia cytokiny TGF β 1 oraz prokolagenu typu I i II niż monoterapia powyższymi lekami.

Wyniki badań *in vitro* wykazały, że angiotensyna II, syntetyzowana w odpowiedzi na siły rozciągania, istotnie wiąże się z mechanizmami apoptozy kardiomiocytów [25]. Angiotensyna II indukowała apoptozę komórek mięśnia sercowego wskutek zwiększenia ekspresji białka p53 — modulatora transkrypcji wielu genów, co prowadziło do pobudzenia ekspresji pro-apoptotycznego genu *Bax* i hamowania ekspresji anty-apoptotycznego genu *Bcl-2* [25]. Wykazano także, że bloker receptora angiotensynowego (losartan) znosi pro-apoptotyczne działanie angiotensyny II na kardiomiocyty [25].

Udział aldosteronu w mechanizmach prowadzących do LVH jest niezależny od czynników hemodynamicznych i działania angiotensyny II [3]. Postuluje się, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym aldosteron i angiotensyna II mogą synergistycznie wpływać na włóknienie miokardium towarzyszące LVH [3]. Oprócz bezpośredniego działania na receptory komórkowe aldosteron sprzyja LVH poprzez retencję sodu w organizmie, zwiększenie wydalania potasu, aktywację układu współczulnego i zaburzenie funkcji baroreceptorów tętnicznych [3]. W wielu badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych i w próbach klinicznych potwierdzono skuteczność antagonistów aldosteronu w zapobieganiu uszkodzeniom narządowym wywoływanym przez aldosteron, w tym LVH [3, 14].

PRZEROST LEWEJ KOMORY A RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE: ZNACZENIE ROKOWNICZE REDUKCJI MASY LEWEJ KOMORY

Uwzględniając aktualną wiedzę, LVH jest silnym i niezależnym predyktorem śmiertelności całkowitej, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz nagłej śmierci sercowej [3, 27]. Schorzenie to istotnie wiąże się również ze zwiększoną chorobowością z powodu zawału serca, niewydolności serca i udaru mózgu [3]. Według aktualnych zaleceń ESH/ESC u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym należy poszukiwać subklinicznych uszkodzeń narządowych, w tym LVH, w celu określenia całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego [14]. Stwierdzenie cech LVH w zapisie EKG, badaniu echokardiograficznym i/lub MRI świadczy o co najmniej umiarkowanym ryzyku sercowo-naczyniowym, u chorych z nadciśnieniem tętniczym zaś — o ryzyku dużym lub bardzo dużym [14].

W badaniu *Framingham* LVH oceniany za pomocą elektrokardiografii wiązał się z 2-krotnie większą śmiertelnością i efekt ten był niezależny od wartości ciśnienia tętniczego [28]. Metaanaliza 20 badań klinicznych, opublikowanych w latach 1960–2000, w której ocenie poddano dane 48 545 chorych, wykazała, że standaryzowane względne ryzyko zgonu związane z LVH wynosi 2,5 (przedział: 1,5–8,0), a standaryzowane względne ryzyko wystąpienia choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z LVH — 2,3 (przedział: 1,5–3,5) [29]. Z kolei Ghali i wsp. [30] wykazali, że całkowita śmiertelność zależy nie tylko od LVM, ale także od jej geo-

Tabela 1. Wpływ regresji przerostu lewej komory na ryzyko sercowo-naczyniowe; zmodyfikowano na podstawie [39]

	Piśmiennictwo	Metoda oceny LVH	Redukcja ryzyka RR (95% CI), %
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	Okin i wsp. [34]	EKG	22 (17–27) dla zmniejszenia CP o 1 SD
	Devereux i wsp. [35]	ECHO	38 (18–53) dla zmniejszenia LVM o 1 SD
Nagła śmierć sercowa	Wachtell i wsp. [33]	EKG	19 (10–27) dla zmniejszenia CP o 1 SD
Zawał serca	Okin i wsp. [34]	EKG	10 (2–18) dla zmniejszenia CP o 1 SD
Udar mózgu	Okin i wsp. [34]	EKG	10 (4–16) dla zmniejszenia CP o 1 SD
	Devereux i wsp. [35]	ECHO	24 (4–40) dla zmniejszenia LVM o 1 SD
	Verdecchia i wsp. [36]	ECHO	64 (15–85) dla regresji LVH
Niewydolność serca	Okin i wsp. [37]	EKG	12 (3–20) dla zmniejszenia CP o 1 SD
Migotanie przedsionków	Okin i wsp. [32]	EKG	23 (17–29) dla zmniejszenia CP o 1 SD
Świeżo wykryta cukrzyca	Okin i wsp. [38]	EKG	26 (7–42) dla regresji/braku LVH

CP — iloczyn Cornell

metrii. U osób bez LVH całkowita śmiertelność (w przeliczeniu na 100 pacjentolat) wynosiła 1,5%, podczas gdy u chorych z przerostem ekscentrycznym i koncentrycznym odpowiednio 1,7% i 2,2% [30]. Ponadto LVH zwiększa 3–4-krotnie ryzyko udaru mózgu, 2–3-krotnie ryzyko choroby niedokrwiennej serca i 3-krotnie ryzyko choroby tętnic obwodowych [3].

Chociaż koncentryczny LVH wykazuje silny związek z występowaniem zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, ekscentryczny LVH jest silniej związany z występowaniem komorowych zaburzeń rytmu [27]. Większość zgonów sercowo-naczyniowych u chorych z LVH ma charakter nagły, a ich podłożem są tachyarytmie komorowe [2, 27]. Jak wynika z piśmiennictwa [27], istnieje ciągła zależność między LVM a występowaniem komorowych zaburzeń rytmu i stopniem ich nasilenia. Uważa się, że LVH jest najważniejszym czynnikiem łączącym nadciśnienie tętnicze z występowaniem arytmii komorowych [27, 31]. W kilku badaniach stwierdzono zwiększenie dyspersji odstępu QT (QTd), obniżenie wartości parametrów zmienności rytmu zatokowego i częstsze występowanie późnych potencjałów komorowych w uśrednionym EKG wysokiego wzmocnienia u chorych z LVH i nadciśnieniem tętniczym [27, 31].

Mechanizmy arytmogenezy u chorych z LVH są złożone [27]. Jednym z najważniejszych substratów arytmii u tych pacjentów jest niedokrwienie mięśnia sercowego, głównie warstwy podsierdziowej [2, 27]. Jest ono spowodowane przede wszystkim zmniejszeniem rezerwy wieńcowej i wzrostem zapotrzebowania przerośniętego miokardium na tlen [2, 27]. Ponadto zaburzeniom rytmu serca u chorych z LVH mogą sprzyjać zmiany właściwości elektrofizjologicznych przerośniętego i zwłókniałego mięśnia sercowego, a także zaburzenia hemodynamiki serca, prowadzące do zmian w naprężeniu ścian lewej komory [2, 27].

W wielu badaniach klinicznych potwierdzono istnienie związku między LVH a migotaniem przedsionków, zarówno

w populacji ogólnej, jak i u chorych z nadciśnieniem tętniczym [27, 32]. W badaniu LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study*) dodatkowo wykazano, że regresja LVH u chorych z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od innych parametrów, wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia pierwszego w życiu epizodu migotania przedsionków [32].

Istnieją silne dowody, że regresja LVH, oceniana na podstawie EKG lub badania echokardiograficznego, prowadzi do poprawy rokowania, zmniejszenia śmiertelności i częstości incydentów sercowo-naczyniowych [1, 3, 18]. Ponadto, jak wykazano w badaniu LIFE, redukcja LVM u chorych z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do zmniejszenia częstości nagłych zgonów sercowych [33]. Regresja LVH wiąże się także z redukcją częstości i stopnia nasilenia komorowych zaburzeń rytmu (tab. 1) [27, 34–39].

Jak wynika z piśmiennictwa [3, 40], metody nefarmakologiczne, których celem jest normalizacja wartości ciśnienia tętniczego, takie jak redukcja nadwagi i ograniczenie spożycia sodu w diecie, mogą prowadzić do regresji LVH. Potwierdzają to wyniki badania TOMHS (*Treatment of Mild Hypertension Study*), w którym w 4-letniej obserwacji wykazano, że metody nefarmakologiczne (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia alkoholu i sodu w diecie) prowadziły do istotnego zmniejszenia LVM [41]. Jednak połączenie metod nefarmakologicznych z monoterapią diuretykiem tiazydopodobnym (chlortalidon), β -adrenolitykiem (acebutolol), antagonistą wapnia (amlodypina), inhibitorem konwertazy (enalapryl) lub α 1-blokerem (doksazosyna) było skuteczniejszą metodą uzyskiwania regresji LVH [41].

Większość leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego korzystnie wpływa na LVM i prowadzi do regresji LVH, głównie wskutek działania hipotensyjnego i redukcji obciążenia następczego [14, 40]. Regresję LVH można stwierdzić już po 4 tygodniach leczenia przeciwnadciśnieniowego,

Tabela 2. Czynniki wpływające na regresję przerostu lewej komory u chorych z nadciśnieniem tętniczym; zmodyfikowano i opracowano na podstawie [42]

Czynniki oceniane przed rozpoczęciem leczenia	Czynniki oceniane w trakcie leczenia
Wiek	Skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego
Płeć	Sposób kontroli ciśnienia tętniczego
Rasa	Stosowanie się do zaleceń lekarskich (<i>compliance</i>)
Czynniki genetyczne	Klasa leków zastosowana w farmakoterapii
Zaawansowanie przerostu lewej komory	Zmiana stylu życia
Typ przerostu lewej komory	Zmiana nawyków żywieniowych
Wywiad nadciśnienia tętniczego (lata)	Regularna aktywność fizyczna
Stopień nadciśnienia tętniczego	Choroby towarzyszące
Choroby towarzyszące (m.in. cukrzyca)	

ale maksymalny efekt obserwuje się po około 2–3 latach terapii [14, 18]. Wyjątek stanowią leki wazodylatoryjne (hydrałazyne, minoksydyl), które działają bezpośrednio na mięśnie gładkie naczyń i wywołują odruchowy wzrost napięcia układu współczulnego oraz retencję wody w organizmie [3, 40]. Jak wynika z przeprowadzonych badań [3, 40], leki te nie prowadzą do zmniejszenia LVM u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Czynniki wpływające na regresję LVH przedstawiono w tabeli 2 [42].

Wiadomo, że leki hipotensyjne mają zróżnicowany wpływ na regresję LVH [14, 40]. Wynika to z odmiennych mechanizmów działania leków na czynniki hemodynamiczne i niehemodynamiczne, prowadzące do LVH [14, 40]. W szeroko cytowanej metaanalizie 80 randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych na łącznej grupie ponad 4000 chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, Klingbeil i wsp. [43] wykazali, że stosowanie blokerów receptora angiotensynowego wpływa na zmniejszenie wskaźnika masy lewej komory o 13%, antagonistów wapnia o 11%, inhibitorów konwertazy angiotensyny o 10%, diuretyków o 8%, a β -adrenolityków o 6%. Jednak metanalizę Klingbeila i wsp. poddano krytyce z powodu licznych ograniczeń metodycznych badań włączonych do analizy [14].

Od ogłoszenia wyników badań HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) i LIFE wiadomo, że regresja LVH powinna być celem leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od uzyskania normalizacji wartości ciśnienia [33, 37, 44]. Preferowanymi lekami przeciwnadciśnieniowymi u pacjentów z rozpoznaniem LVH są inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści wapnia, głównie z grupy pochodnych dihydropirydyny, a także blokery receptora angiotensynowego [14]. Większa skuteczność inhibitorów konwertazy w uzyskiwaniu regresji LVH w porównaniu z β -adrenolitykami wynika prawdopodobnie z bardziej skutecznego obniżania przez te leki centralnego ciśnienia tętniczego w aortalnej wstępującej [45]. W wielu badaniach wykazano, że leki przeciwnadciśnieniowe istotnie różnią się między sobą pod względem wpływu na centralne ciśnienie tętnicze [45–47]. W badaniu REASON (*Regression of Arterial Stiffness*

in a ContrOllEd Double-BliNd Study) wykazano, że skojarzona terapia peryndoprylem (2 mg) i indapamidem (0,625 mg) powodowała większe obniżenie centralnego ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna niż monoterapia atenololem w dawce 50 mg/d., mimo porównywalnego wpływu obu schematów leczenia na obwodowe ciśnienie tętnicze [47]. W badaniu tym leczenie peryndoprylem/indapamidem było bardziej skuteczne w uzyskiwaniu regresji LVH niż terapia atenololem [47]. Wiadomo, że za obciążenie następcze lewej komory bezpośrednio odpowiada centralne ciśnienie tętnicze, a nie ciśnienie obwodowe, mierzone m.in. na tętnicy ramiennej [45, 46]. Ciśnienie centralne pozwala także, lepiej niż ciśnienie obwodowe, przewidywać ryzyko zawału serca, udaru mózgu czy zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [45, 46]. Kolejnym korzystnym efektem działania inhibitorów konwertazy jest hamowanie aktywności tkankowego układu RAA w mięśniu sercowym i zwiększanie biodostępności bradykininy w tkankach serca, głównie w wyniku hamowania aktywności kininazy II [1, 3, 45].

Niedawno ogłoszone wyniki badania ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) MRI Study wskazują, że blokery receptora angiotensynowego (telmisartan) nie są mniej skuteczne w uzyskiwaniu redukcji LVM od inhibitorów konwertazy (ramipryl) [48]. Nie dowiedziono natomiast dodatkowych korzyści z terapii skojarzonej ramiprylem i telmisartanem w aspekcie regresji LVH [48]. Biorąc pod uwagę aktualną wiedzę, u chorych z nadciśnieniem tętniczym inhibitory konwertazy angiotensyny są równie skuteczne jak blokery receptora angiotensynowego w zwalnianiu progresji LVH i w uzyskiwaniu jego regresji [1, 14, 48].

Z kolei w badaniu ALLAY (*Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy*) wykazano, że aliskiren, bezpośredni inhibitor reniny, jest tak samo skuteczny w redukcji przerostu LVM jak losartan, bloker receptora angiotensynowego [49]. Nie wykazano przy tym, aby terapia skojarzona losartanem i aliskirenem miała przewagę w uzyskiwaniu regresji LVH w porównaniu z monoterapią losartanem [49].

Wyniki badania *4E-Left Ventricular Hypertrophy Study* wskazują, że eplerenon, selektywny antagonist aldosteronu, jest równie skuteczny w zmniejszaniu LVH jak inhibitor konwertazy angiotensyny (enalapryl) [50]. Dowiedziono także, że stosowanie eplerenonu i enalaprylu w terapii skojarzonej było skuteczniejsze w uzyskiwaniu regresji LVH niż stosowanie obu leków w monoterapii [50].

Oprócz leków działających na układ RAA także leki z grupy antagonistów wapnia, szczególnie pochodne dihidropirydyny, są skuteczne w redukcji LVM u chorych z nadciśnieniem tętniczym [14, 40]. Jak wykazano w badaniach: PRESERVE (*Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement*), ELVERA (*Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass*) i FOAM (*Fosinopril and Amlodipine Study*), skuteczność antagonistów wapnia w uzyskiwaniu regresji LVH nie różniła się istotnie od inhibitorów konwertazy angiotensyny [14, 40]. Z kolei badanie ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) dostarczyło dowodów, że amlodypina skuteczniej niż atenolol redukuje LVM już po 2 latach terapii [14].

Ostatnio coraz więcej uwagi zwraca się na fakt, że wpływ leków przeciwnadciśnieniowych na procesy regresji LVH i redukcję LVM może być zróżnicowany, także w obrębie jednej klasy leków [8]. W badaniach przeprowadzonych na modelu zwierzęcym (szczury SHR) wykazano, że leczenie cilazaprylem i kaptoprylem powodowało podobne obniżenie ciśnienia tętniczego i zmniejszenie LVM [8]. Jednak tylko cilazapryl powodował ustąpienie nieprawidłowości ultrastrukturalnych w mięśniu sercowym. W grupie szczurów leczonych kaptoprylem, mimo korzystnego wpływu leku na wartości ciśnienia tętniczego i LVM, stwierdzono nasilone zaburzenia struktury miofibryli i mitochondriów w kardiomiocytach [8].

Jak wynika z piśmiennictwa [8, 51], nie tylko leki przeciwnadciśnieniowe mogą korzystnie wpływać na LVM. Szczególną rolę w tym zakresie przypisuje się statynom. W badaniach *in vitro* i w badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wykazano, że statyny prowadzą do redukcji masy przerośniętej lewej komory, ograniczają włóknienie mięśnia sercowego, poprawiają rezerwę wieńcową, wpływają korzystnie na czynność rozkurczową i skurczową lewej komory, a także zmniejszają śmiertelność [8, 51]. Główny mechanizm działania statyn polega na selektywnym i kompetycyjnym hamowaniu aktywności reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), kluczowego enzymu uczestniczącego w szlaku przemian mewalonianu i biosyntezie cholesterolu. Chociaż większość korzyści klinicznych ze stosowania statyn wynika bezpośrednio z obniżenia stężenia cholesterolu, leki te wykazują także inne, plejotropowe efekty działania, niezależne od wpływu na gospodarkę lipidową. Większość plejotropowych działań statyn wiąże się z zahamowaniem biosyntezy ważnych pośrednich metabolitów izoprenoidowych, w tym pirofosforanów: izopentylu,

geranylu, farnesyly i geranylogeranylu [8, 51]. Związki te pełnią wiele ważnych biologicznie funkcji związanych z posttranslacyjną modyfikacją białek, tzw. izoprenylacją [8, 51]. Izoprenylacja/prenylacja jest kluczowym mechanizmem regulacji aktywności wielu białek, w tym niskocząsteczkowych GTPaz z rodziny białek G: Ras, Rab, Rap, Rho i Rac [8, 51]. Wiadomo, że białka Ras, Rho i Rac uczestniczą w mechanizmach przerostu kardiomiocytów [51]. Statyny, hamując izoprenylację: farnesylicację białka Ras i geranylogeranylicację białka Rho, zapobiegają progresji i prowadzą do regresji LVH [8, 51]. Zahamowanie aktywności białek Rho i Rac przez statyny zmniejsza również reakcję hipertroficzną kardiomiocytów w odpowiedzi na aktywację układu RAA [8]. Dodatkowo statyny mogą wpływać na LVH poprzez zmniejszanie stresu oksydacyjnego i hamowanie wytwarzania wolnych rodników tlenowych oraz nadtlenków lipidowych, których głównym źródłem w kardiomiocytach jest oksydaza NADPH [8, 51]. Wykazano, że statyny mogą, z jednej strony, blokować ekspresję genu kodującego NADPH, a z drugiej, hamować aktywność enzymatyczną NADPH [8]. Korzystny wpływ statyn na mechanizmy LVH można też częściowo tłumaczyć ich działaniem na czynniki hemodynamiczne. Wiadomo bowiem, że statyny powodują niewielkie, ale istotne statystycznie obniżenie ciśnienia tętniczego [8].

PODSUMOWANIE

Uwzględniając aktualną wiedzę, przerost lewej komory jest istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. W złożonej etiopatogenezie tego schorzenia ważną rolę, oprócz hipertrofii kardiomiocytów, odgrywają włóknienie mięśnia sercowego, zaburzenia rezerwy wieńcowej i stres oksydacyjny. W wielu badaniach wykazano, że redukcja przerostu lewej komory zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe i wiąże się z poprawą rokowania. Regresję przerostu lewej komory można osiągnąć za pomocą metod nefarmakologicznych (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia alkoholu i sodu w diecie), a także leczenia farmakologicznego, w tym szczególnie: inhibitorami konwertazy angiotensyny, blokerami receptora angiotensynowego i dihidropirydynowymi antagonistami wapnia. Prewencja przerostu lewej komory oraz dążenie do regresji przerośniętej lewej komory powinny być jednym z głównych celów leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Piśmiennictwo

1. Cowan BR, Young AA. Left ventricular hypertrophy and renin-angiotensin system blockade. *Curr Hypertens Rep*, 2009; 11: 167–172.
2. Gackowski A. Przerost mięśnia sercowego. In: Piwowarska W ed. *Nagła śmierć sercowa*. Via Medica, Gdańsk 2005: 40–49.
3. Lip GY, Felmeden DC, Li-Saw-Hee FL et al. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive 'cardiomyopathy'? *Eur Heart J*, 2000; 21: 1653–1665.
4. Frasik W, Stachura J. Choroby serca. In: Stachura J, Domagała W eds. *Patologia znaczy słowo o chorobie*. Tom II. Polska Akademia Umiejętności, Kraków 2005: 481–521.

5. Arnett DK, de las Fuentes L, Broeckel U. Genes for left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep*, 2004; 6: 36–41.
6. Havranek EP, Froshaug DB, Emserman CD et al. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am J Med*, 2008; 121: 870–875.
7. Diamond JA, Phillips RA. Regression of left ventricular hypertrophy: are there preferred drugs? *Curr Hypertens Rep*, 2003; 5: 368–371.
8. Simko F. Statins: a perspective for left ventricular hypertrophy treatment. *Eur J Clin Invest*, 2007; 37: 681–691.
9. Friddle CJ, Koga T, Rubin EM et al. Expression profiling reveals distinct sets of genes altered during induction and regression of cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 6745–6750.
10. Dzida G. Przerost lewej komory, cukrzyca i geny. *Kardiologia Pol*, 2006; 64: 966.
11. Chojnowska L. Znaczenie identyfikacji genotypu oraz relacji genotypowo-fenotypowych u chorych z kardiomiopatią przerostową. *Kardiologia Pol*, 2008; 66: 826–827.
12. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 2005; 365: 217–223.
13. Januszewicz A. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego. In: Januszewicz A ed. *Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009: 192–194.
14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al.; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2007; 25: 1751–1762.
15. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens*, 1995; 13: 915–924.
16. McMullen JR, Jennings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007; 34: 255–262.
17. Susic D, Frohlich ED. Hypertension and the heart. *Curr Hypertens Rep*, 2000; 2: 565–569.
18. Zhang R, Crump J, Reisin E. Regression of left ventricular hypertrophy is a key goal of hypertension management. *Curr Hypertens Rep*, 2003; 5: 301–308.
19. Lewartowski B, Mackiewicz U. Komórkowe drogi przekazywania sygnałów w przerostwie i niewydolności serca. *Kardiologia Pol*, 2006; 64 (suppl. 6): 591–600.
20. Cuspidi C, Sala C, Zanchetti A. Management of hypertension in patients with left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep*, 2007; 9: 498–505.
21. Nagata K, Somura F, Obata K et al. AT1 receptor blockade reduces cardiac calcineurin activity in hypertensive rats. *Hypertension*, 2002; 40: 168–174.
22. Brilla CG, Pick R, Tan LB et al. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res*, 1990; 67: 1355–1364.
23. Timms PM, Wright A, Maxwell P et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels are elevated in essential hypertension and related to left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens*, 2002; 15: 269–272.
24. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS et al. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes *in vitro*. *Cell*, 1993; 75: 977–984.
25. Böhm M. Angiotensin receptor blockers versus angiotensin-converting enzyme inhibitors: where do we stand now? *Am J Cardiol*, 2007; 100: 38J–44J.
26. Scaglione R, Argano C, Di Chiara T et al. Effect of dual blockade of renin-angiotensin system on TGFbeta1 and left ventricular structure and function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*, 2007; 21: 307–315.
27. Wolk R. Arrhythmogenic mechanisms in left ventricular hypertrophy. *Europace*, 2000; 2: 216–223.
28. Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med*, 1983; 75: 4–11.
29. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*, 2001; 141: 334–341.
30. Ghali JK, Liao Y, Cooper RS. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 1635–16540.
31. Yildirim A, Batur MK, Oto A. Hypertension and arrhythmia: blood pressure control and beyond. *Europace* 2002; 4: 175–182.
32. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA*, 2006; 296: 1242–1248.
33. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation*, 2007; 116: 700–705.
34. Okin PM, Devereux RB, Jern S et al.; LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *JAMA*, 2004; 292: 2343–2349.
35. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*, 2004; 292: 2350–2356.
36. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R et al. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. *Am J Hypertens*, 2006; 19: 493–499.
37. Okin PM, Devereux RB, Harris KE et al.; for the LIFE Study Investigators. Reduction of electrocardiographic left ventricular hypertrophy is associated with decreased heart failure hospitalization in hypertensive patients. *Ann Intern Med*, 2007; 167: 311–319.
38. Okin PM, Devereux RB, Harris KE et al.; for the LIFE Study investigators. In-treatment resolution or absence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy is associated with decreased incidence of new-onset diabetes mellitus in hypertensive patients: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) Study. *Hypertension*, 2007; 50: 984–990.
39. Schillaci G, Pirro M, Mannarino E. Left ventricular hypertrophy reversal and prevention of diabetes: two birds with one stone? *Hypertension*, 2007; 50: 851–853.
40. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003; 42: 1206–1252.
41. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation*, 1995; 91: 698–706.
42. Germain P, Roul G, Constantinesco A et al. Comparison between abnormalities in segmental endocardial motion and abnormalities in segmental wall thickening after anterior myocardial infarction. A cine-magnetic resonance study. *Eur Heart J*, 1996; 17: 1350–1361.
43. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*, 2003; 115: 41–46.

44. Sharp A, Mayet J. Regression of left ventricular hypertrophy: hoping for a longer life. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2002; 3: 141–144.
45. Ruggenti P, Iliev I, Costa GM et al.; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial Study Group. Preventing left ventricular hypertrophy by ACE inhibition in hypertensive patients with type 2 diabetes: a prespecified analysis of the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT). *Diabetes Care*, 2008; 31: 1629–1634.
46. Jankowski P, Dębicka-Dąbrowska D, Kawecka-Jaszcz K. Wpływ leków przeciwnadciśnieniowych na obwodowe i centralne ciśnienie tętnicze: co lekarz praktyk wiedzieć powinien? *Choroby Serca i Naczyń*, 2008; 5: 209–214.
47. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME et al. REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*, 2001; 38: 922–926.
48. Cowan B. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET): MRI Substudy. Program and abstracts of the 23rd Annual Scientific Meeting of the American Society of Hypertension; May 14–17, 2008; New Orleans, Louisiana.
49. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ et al.; Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 2009; 119: 530–537.
50. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation*, 2003; 108: 1831–1838.
51. Liao JK. Statin therapy for cardiac hypertrophy and heart failure. *J Investig Med*, 2004; 52: 248–253.