

Coronary Angioplasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (3): 592–9.

13. Nissen SE, Tuzcu EM, Libbi P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (18): 2217–25.

14. Terpstra WF, May JF, Smit AJ et al. Effects of amlodipin and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004; 22 (7): 1309–16.

15. Seccia TM, Vulpis V, Ricci S et al. Antihypertensive and metabolic effect of amlodipine in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Clin Drug Invest* 1995; 9 (1): 16–21.

16. Ziesche R, Peitkor V, Lambers C et al. The calcium channel blocker

amlodipin exerts its anti-proliferative action via p 21 (Waf/cip1) gene activation. *FASEB J* 2004; 18 (13): 1516–23.

17. Kahn MB, Boesze-Battaglia K, Stepp DW et al. Influence of serum cholesterol on atherogenesis and intimal hyperplasia after angioplasty: inhibition by amlodipine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288 (2): H 591–600.

18. Ganafa AA, Walton M, Eatman D et al. Amlodipin attenuates oxidative stress-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17 (9): 743–8.

19. Picca M, Biscaglia J, Zocca et al. Effects of enalapril and amlodipine on left ventricular hypertrophy and function in essential hypertension. *Clin Drug Invest* 1997; 13 (Suppl. 1): 29–35.

20. Kloner R, Sowers J, DiBona G et al. Sex- and age- related antihypertensive effects amlodipine/ The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Studi Group. *Am J Cardiol* 1996; 77 (9): 713–22.

Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка

А.О. Конради

НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Санкт-Петербург

Введение

В последнее время рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ) в качестве одного из существенных параметров, принимаемых во внимание при назначении терапии, выделяют гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) [1, 2]. Это связано со следующими факторами. Во-первых, четко доказана связь между наличием ГЛЖ и увеличением сердечно-сосудистого риска. Во-вторых, показано, что уменьшение выраженности ГЛЖ приводит к целому ряду благоприятных последствий, результатом чего является улучшение прогноза пациентов. Наконец, установлено, что некоторые классы антигипертензивных препаратов могут способствовать регрессу ГЛЖ в большей степени, чем другие. Все это позволило рассматривать данное состояние как показание к назначению специфической терапии.

ГЛЖ, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность

Связь между ГЛЖ и высокой смертностью была продемонстрирована еще на заре использования ЭКГ-диагностики [3]. Однако в то время эти данные не были восприняты должным образом, так как не имели достаточной статистической убедительности. В дальнейшем крупные эпидемиологические исследования показали, что общая и сердечно-сосудистая смертность нарастают по мере увеличения выраженности ГЛЖ как по данным ЭКГ, так и ЭхоКГ [4–6].

У лиц с признаками ГЛЖ общая смертность в 4 раза выше, а смертность от сердечно-сосудистых причин в 7–9 раз выше по сравнению с лицами без признаков ГЛЖ. У мужчин в возрасте до 65 лет ГЛЖ увеличивает риск смерти в 7 раз по сравнению с общей популяцией. Среди лиц без клинических симптомов сердечно-сосудистой патологии, но с признаками ГЛЖ на ЭКГ, 33% мужчин и 21% женщин умирают в течение 5 лет. Влияние ГЛЖ на прогноз более значимо в молодом возрасте и при отсутствии других факторов риска, но оно остается существенным и независимым от уровня АД у пожилых пациентов. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что ГЛЖ является более сильным предиктором плохого прогноза, чем другие известные факторы риска. В то же время вопрос о механизме, благодаря которому ГЛЖ столь существенно увеличивает смертность, остается не вполне разрешенным. Среди наиболее очевидных причин на первый план выступает увеличение числа инфарктов миокарда (ИМ), инсультов и внезапной смерти. Интересным является факт, что у женщин с ГЛЖ этот фактор риска является

более значимым, чем у мужчин в отношении увеличения сердечно-сосудистой смертности [7].

Недавно было опубликовано еще одно крупное эпидемиологическое проспективное исследование в отношении распространенности и прогностического значения ремоделирования миокарда, проведенное в Италии. 1925 пациентов подверглись 4-летнему наблюдению, в течение которого развился 181 случай серьезных сердечно-сосудистых событий и было установлено, что риск таковых возрастает параллельно нарастанию массы ЛЖ даже при значениях последнего ниже обычно используемых пороговых значений [8].

ГЛЖ и риск ИБС

ГЛЖ, в том числе определяемая по данным ЭхоКГ, является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ИМ. Так, во Фремингемском исследовании у пациентов с ГЛЖ в возрасте 59–90 лет из 388 мужчин и 682 женщин за 4 года ИБС развилась у 86 [9]. У пациентов с ГЛЖ риск ИМ в 4 раза выше, чем у больных с сопоставимым уровнем АД. Более того, у пациентов с ГЛЖ ИМ протекают тяжелее и характеризуются большим количеством осложнений, в том числе нарушений ритма.

ГЛЖ является фактором, ухудшающим прогноз, независимо от наличия у больного ИБС [10]. Столь значимая связь между наличием ГЛЖ и риском ишемических событий объясняется прежде всего снижением на фоне ГЛЖ коронарного резерва, сопутствующей эндотелиальной дисфункцией, относительной ишемией гипертрофированного миокарда при недостаточном его кровоснабжении и микроангиопатии коронарных сосудов.

ГЛЖ и риск инсульта

При наличии ГЛЖ на ЭКГ риск инсульта увеличивается в 6–12 раз. ЭхоКГ ГЛЖ также ведет к увеличению риска инсульта. В отличие от осложнений со стороны самого сердца причина столь тесной связи между ГЛЖ и инсультом остается не вполне ясной, особенно с учетом того, что влияние ГЛЖ на риск инсульта не зависит от уровня АД и возраста пациентов. Не исключается, что данные взаимоотношения могут быть обусловлены сопутствующими изменениями в системе мозговых сосудов, поскольку между ГЛЖ и поражением крупных сосудов при гипертонической болезни (ГБ) имеется неразрывная связь. В Японии К.Кохара и соавт. [11] предприняли исследования по изучению взаимосвязи ГЛЖ у больных ГБ и асимптомного поражения мозговых сосудов по данным ЯМР-томографии и выявили, что концен-

трическая ГЛЖ является предиктором наличия у пациента доклинического поражения ЦНС.

ГЛЖ и сердечная недостаточность

ГЛЖ сегодня рассматривается как основное звено в развитии сердечной недостаточности в цепи сердечно-сосудистого континуума. Ее признаки на ЭКГ сопровождаются увеличением частоты развития синдрома ХСН в 14 раз [5]. При этом такие осложнения АГ, как ИМ и инсульт, успешно предотвращаются на фоне адекватного контроля АД, а профилактика сердечной недостаточности требует более пристального внимания к собственному поражению сердца.

ГЛЖ, желудочковые нарушения ритма и внезапная смерть

Фремингемским исследованием продемонстрировано, что ГЛЖ на ЭКГ является важным независимым фактором риска внезапной смерти как у мужчин (6-кратное увеличение риска), так и у женщин (3-кратное увеличение риска) [12]. Относительно недавно риск внезапной смерти был проанализирован для ЭхоКГ-диагностированной ГЛЖ. Среди 3661 участника Фрамингемского исследования за 14 лет наблюдения было зарегистрировано 60 внезапных смертей, при этом влияние ГЛЖ как фактора риска было статистически значимым даже с учетом других факторов. Поскольку основной непосредственной причиной внезапной смерти являются желудочковые нарушения ритма (в 80% случаев), то интерес исследователей в данном аспекте был сосредоточен на частоте желудочковых аритмий у больных с ГЛЖ [13–15]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют в целом о большей частоте желудочковых аритмий у больных с ГЛЖ, чем без таковой (как ЭКГ, так и ЭхоКГ-ГЛЖ). Это справедливо и для желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), и для более сложных нарушений ритма по типу парных экстрасистол, ранних ЖЭ и коротких пробежек желудочковой тахикардии (ЖТ). Данные оригинальных исследований подтверждены и результатами Фремингемского исследования [12]. В то же время сегодня не доказана взаимосвязь ГЛЖ с более злокачественными нарушениями ритма, такими как устойчивая ЖТ.

Механизмы развития нарушений ритма при ГЛЖ окончательно не установлены, но они, очевидно, разнообразны и включают в себя как непосредственные изменения электрофизиологических свойств сердечной мышцы вследствие ее гипертрофии и фиброза, так и опосредованные причины, связанные со снижением коронарного резерва, систолической и диастолической дисфункцией, активацией симпатической нервной системы (СНС) и других нейрогуморальных систем. Наконец, не исключается, что причиной увеличения желудочковых нарушений ритма может являться сама антигипертензивная терапия, так как при ГЛЖ увеличивается чувствительность миокарда к гипокалиемии [14], однако убедительные данные на этот счет в настоящее время отсутствуют.

Уменьшение выраженности ГЛЖ приводит к уменьшению количества желудочковых нарушений ритма. Причем этот эффект неспецифичен и не зависит от используемого препарата (антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, β -блокаторы), что исключает прямой антиаритмический эффект лечения [13]. Исключение составляют лишь диуретики, которые могут увеличивать количество эктопических желудочковых комплексов.

ГЛЖ и другая сердечно-сосудистая патология

Фремингемское исследование продемонстрировало увеличение частоты фибрилляции предсердий (ФП) в 1,45 раза при увеличении индекса массы ЛЖ (ИМЛЖ) на каждые 40 г/м². ГЛЖ увеличивает риск ФП в 3–4 раза при одинаковом возрасте пациентов, и каждые 4 мм утолщения стенки ЛЖ приводят к увеличению ФП на 28% [16].

ГЛЖ ассоциирована также с риском развития атеросклероза сосудов нижних конечностей.

Геометрия левого желудочка и ее прогностическое значение

По современным представлениям выделяют четыре варианта ремоделирования ЛЖ, характерных для больных с АГ: нормальная геометрия, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование [17]. Деление основано на величине ИМЛЖ и значениях относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ (по отношению к диаметру полости).

В Фремингемском исследовании был проанализирован прогноз больных с различными типами геометрии ЛЖ и выявлено, что концентрическая гипертрофия имеет худший прогноз по сравнению с эксцентрической, далее следуют больные с концентрическим ремоделированием, которые также имеют большее количество осложнений, чем больные с нормальной геометрией ЛЖ [18, 19]. Таким образом, определение ОТС, как и ИМЛЖ, также имеет значение в оценке прогноза.

Что касается механизмов, лежащих в основе влияния геометрии ЛЖ на прогноз, то известно, что геометрия ЛЖ является индикатором развития желудочковых нарушений ритма. Так, концентрическая гипертрофия и асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки сопряжены с риском желудочковых аритмий. По данным J.Ghali [10], при динамическом наблюдении в течение 9 лет за пациентами с ГЛЖ, имеющими и не имеющими сопутствующую ИБС, концентрическая гипертрофия сопровождалась более высоким риском смерти, чем эксцентрическая, хотя влияние на прогноз ОТС было не столь значительным, как ИМЛЖ.

В отделе АГ НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова проведено динамическое наблюдение и анализ исходов у 450 больных АГ. Срок наблюдения за пациентами составил от 3 до 8 лет (5±1 год). По данным экспоненциального регрессионного анализа, признаками, определяющими сроки достижения комбинированной конечной точки (смерть + инсульт + ИМ), оказались возраст пациентов ($p<0,001$) и толщина задней стенки ЛЖ ($p<0,01$). Концентрическая ГЛЖ сопровождалась существенным увеличением риска неблагоприятных исходов по сравнению с эксцентрической. Увеличение относительного риска составило 210% ($p<0,001$). Расхождение “кривых дожития” в этих группах отмечено также для ИМ ($p<0,01$).

В целом результаты проведенного проспективного наблюдения свидетельствуют о влиянии характера ремоделирования ЛЖ на отдаленный прогноз больных ГЛЖ. Наличие концентрической ГЛЖ является самостоятельным фактором риска плохого прогноза, прежде всего в плане развития ИБС и ее осложнений. Выделение концентрической гипертрофии как фактора риска у больных с АГ в настоящее время еще не является общепринятым, однако рекомендации ВОЗ по обследованию больных с АГ 2003 г. [1] уже указывают на важность определения типа геометрии ЛЖ для стратификации риска больных с АГ.

Коррекция гипертрофии левого желудочка

Несмотря на огромное количество клинических исследований, в том числе сравнительных, посвященных эффектам антигипертензивных препаратов на процессы ремоделирования миокарда, большинство из них имеют недостатки дизайна [20]. Проведение метаанализа существенно увеличивает имеющуюся информацию, но не может заменить собой крупные, правильно спланированные проспективные исследования.

Для того чтобы служить достаточным доказательством преимущества одного препарата перед другим в отношении влияния на ГЛЖ, проводимое исследование должно отвечать ряду требований, которые обеспечат его репрезентативность, надежность выводов и доста-

точную статистическую силу [21]. Эти требования в первую очередь касаются размеров обследуемой выборки. Исходя из того, что ИМЛЖ подвержен значительным колебаниям как в популяции в целом, так и среди больных ГБ, а также имеется значительная вариабельность его значений при проведении исследования одним и/или разными специалистами, следует, что для обеспечения статистической значимости исследования при обнаружении различий в толщине стенок ЛЖ между группами в 3–5% и необходимости статистической значимости в 90% в идеале необходимо 643 пациента без учета потерь в процессе исследования и в результате плохого качества эхокардиограмм [20]. В каждой группе наблюдения должно быть не менее 150–200 пациентов [21]. В обследованной выборке должны быть больные обоих полов в равных соотношениях, желательно представители разных рас, а также необходим строгий учет характера предшествовавшей терапии. Длительность лечения для достижения обратного развития ремоделирования миокарда должна составлять не менее 6 мес, а оптимально 1 год и более. Наконец, необходимы проведение рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования с формированием параллельных групп, а также центральная слепая оценка ЭхоКГ-исследований одним и тем же или несколькими независимыми экспертами.

Неудивительно, что по мере улучшения качества проводимых исследований и появления новых препаратов изменялись их результаты, а это сказывалось и на метаанализе. Первым метаанализом всех исследований, проведенных в отношении эффектов лечения на ГЛЖ по данным ЭхоКГ, был анализ B.Dahlhof, данные которого опубликованы в 1992 г. [22]. В нем проанализировано 109 исследований за 13-летний период. При проведении этого метаанализа показано, что такие препараты, как ингибиторы АПФ – ИАПФ (в среднем на 16,3%), β-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности (в среднем на 9%) и кальциевые антагонисты (в среднем на 10,2%) ведут к регрессу гипертрофии стенок ЛЖ, а диуретики преимущественно уменьшают

объем полости левого желудочка (7,7%). Параллельно J.Cruickshank и соавт. [23] также проанализировали 104 научных исследования и выявили преимущественную способность к уменьшению ГЛЖ для ИАПФ, β-адреноблокаторов, кальциевых антагонистов и препаратов центрального действия, таких как метилдопа. В то же время прямые вазодилататоры, такие как гидралазин, эффективно снижающие АД, не ведут к уменьшению массы ЛЖ даже при длительном применении. Это связывают с активацией при их использовании гормональных регуляторных систем. После этих публикаций длительное время считалось, что активность в плане снижения массы ЛЖ максимальна у ИАПФ.

В 1998 г. проведен еще один метаанализ исследований по регрессу ГЛЖ при антигипертензивной терапии (по исследованиям последних 5 лет) [24], при котором препараты основных групп расположились в зависимости от их эффективности в следующем порядке: антагонисты кальция, ИАПФ, диуретики, α-блокаторы и β-блокаторы, оказавшиеся на последнем месте.

Активное изучение в рамках современных клинических исследований нового класса препаратов – антагонистов рецепторов к ангиотензину II привело к существенному пересмотру представлений о препаратах выбора у больных с ГЛЖ. В 2003 г. был опубликован очередной метаанализ [25], в котором антагонисты рецепторов к ангиотензину II уверенно заняли лидирующие позиции, оставив ИАПФ на 3-м месте. Снижение ИМЛЖ при лечении антагонистами ангиотензиновых рецепторов первого типа составило 13% (доверительный интервал от 8 до 18%), антагонистами кальция – 11% (от 9 до 13%), ИАПФ – 10% (от 8 до 12%), диуретиками – 8% (от 5 до 10%) и β-блокаторами всего 6% (от 3 до 8%). В исследовании SATCH [26] антагонист рецепторов к ангиотензину II кандесартан и ИАПФ эналаприл были одинаково эффективны в лечении ГЛЖ, в ряде других исследований были показаны значимые преимущества антагонистов рецепторов к ангиотензину II.

Рис. 1. Частота главной комбинированной конечной точки в исследовании LIFE.



Рис. 3. Аналогичное снижение АД.

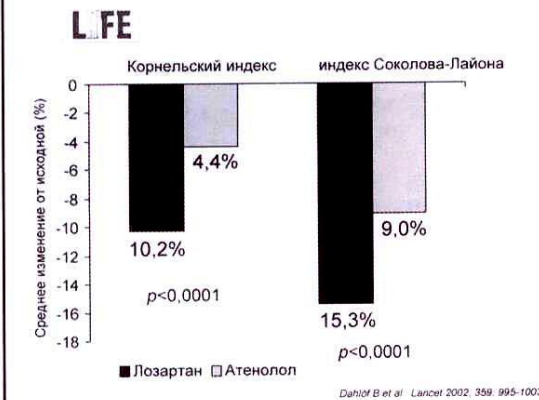


Рис. 2. Инсульт

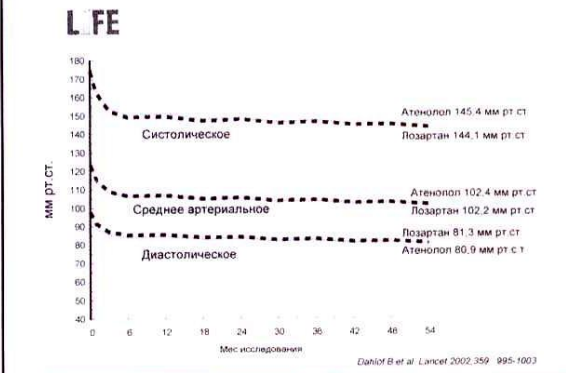
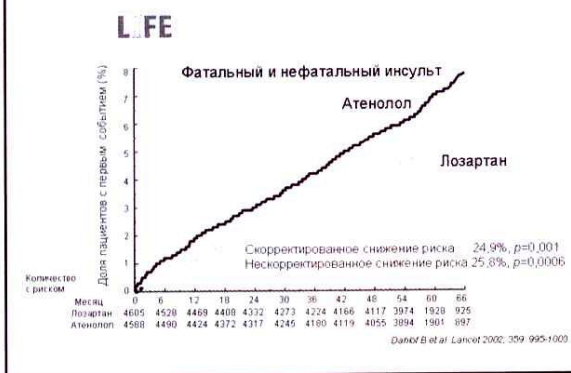


Рис. 4. Уменьшение ГЛЖ относительно исходной.



Наиболее значимым в этом аспекте является исследование LIFE [27], что подчеркивается Европейскими рекомендациями по АГ [1], которое показало, что более существенное уменьшение гипертрофии миокарда при ЭКГ на фоне терапии лозартаном (Козааром) сопровождается благоприятным прогнозом. Аналогичные данные были получены в подисследовании LIFE, в котором ГЛЖ оценивалось ЭхоКГ-методом.

Вклад исследования LIFE в современные представления о препаратах выбора для лечения ГЛЖ

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study) – проспективное амбулаторное многонациональное двойное слепое рандомизированное активно контролируемое исследование влияния лозартана (Козаар, MSD) на выживаемость пациентов с АГ. В исследование было включено 9193 пациента с АГ и ГЛЖ в возрасте 55–80 лет в 945 медицинских центрах из 7 стран мира. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,8 года; таким образом, общее число человеколет наблюдения оказалось равным 44 119. За данный срок зарегистрировано 1096 пациентов с главными конечными точками (смерть, ИМ или инсульт). Данное исследование было самым крупным клиническим трайлом в области анализа пациентов с АГ и ГЛЖ и, что очень важно, опиралось не только на “суррогатную” точку, а именно на регресс ГЛЖ, но и на жесткие точки, такие как общее число сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Согласно дизайну исследования больные были рандомизированы на две группы, в которых основу антигипертензивной терапии составили атенолол и лозартан (Козаар) соответственно. Количество конечных точек в группах составило 508 для лозартана (Козаара) и 588 для атенолола, количество сердечно-сосудистых (СС) смертей – 204 и 234 соответственно.

Основным результатом исследования явилось снижение числа комбинированной главной точки ($p=0,021$) (рис. 1). Помимо этого, было достигнуто существенное уменьшение числа инсультов ($p=0,0006$) и новых случаев сахарного диабета ($p=0,001$) на 25% (рис. 2). Важно, что данные эффекты на прогноз достигнуты при абсолютно одинаковой степени снижения АД (рис. 3).

Одним из наиболее рациональных объяснений столь выраженных различий в прогнозе среди пациентов двух групп явилось действие препаратов на выраженность ГЛЖ. В группе больных, получавших лозартан (Козаар) отмечено достоверное уменьшение выраженности ГЛЖ (рис. 4), чего не наблюдалось при лечении β -блокатором. Выявленные эффекты по данным ЭКГ были подтверждены в подисследовании с ЭхоКГ-оценкой массы миокарда ЛЖ. Позитивные эффекты уменьшения ГЛЖ были показаны и ранее в ряде обсервационных исследований [28–33], но окончательные доказательства связи регресса ГЛЖ с улучшением прогноза были получены именно в исследовании LIFE.

Таким образом, сегодня накопленные данные об органопротективном действии антагонистов рецепторов к ангиотензину II, в частности, о преимуществах в лечении ГЛЖ, позволяют рекомендовать эти препараты в качестве препаратов выбора для данной категории больных. Эффективность данных препаратов не может быть измерена лишь миллиметрами ртутного столба. Блокирование патологических эффектов ангиотензина II имеет существенные позитивные аспекты в отношении торможения процессов патологической гипертрофии и фиброза, что, возможно, со временем откроет для этих препаратов и другие преимущественные показания.

Литература

1. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011–53.
2. JNC

- Sokolow M, Perloff D. Prognosis of essential hypertension treated conservatively. *Circulation* 1961; 23: 697–713.
- Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141: 334–41.
- Kannel W, Gordon T, Offit D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969; 71: 89–105.
- Levy D. Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study. *Drugs* 1988; 56 (Suppl. 5): 1–5.
- Liao Y, Cooper R, Mensah G et al. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults. *JAMA* 1995; 273: 1592–7.
- Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C et al. Continuous relation between left ventricular mass and risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 580–6.
- Casale PN, Devereux RB, Miner M et al. Value of echocardiographic measurements of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbidity events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173–8.
- Ghali J, Kadakia S, Cooper R et al. Impact of left ventricular hypertrophy patterns on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1277–82.
- Kobara K, Zhao B, Jiang Y et al. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 83 (3): 367–70.
- Levy D, Anderson KM, Savage DD et al. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 285–92.
- Messerly FN, Grodzicki T. Hypertensive left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl. D): 66–9.
- James M, Jones J. Ventricular arrhythmia in untreated newly presenting hypertensive patients compared with matched control population. *J Hypertens* 1989; 7: 409–15.
- Nunez BD, Lavie CJ. Comparison of diastolic left ventricular filling and cardiac dysrhythmias in hypertensive patients with and without isolated septal hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 585–90.
- Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor. *J Hypertens* 1991; 9 (Suppl. 2): S3–S9.
- Canau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550–8.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345–52.
- Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 884–97.
- Jennings G, Wong J. Regression of Left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analysis. *J Hypertens Suppl* 1998; 16: S29–S34.
- Devereux RB, Dabof B. Requirements for an informative trial on left ventricular hypertrophy regression. *J Hum Hypertension* 1994; 8: 735–9.
- Dabof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients – A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95–110.
- Cruickshank JM, Lewes J, Moore EV, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992; 17: 85–90.
- Schneider RE, Schillaci MP, Klingbeil A, Martus P. Update of Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 564–9.
- Klingbeil AU, Schneider M, Martus P. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003 Jul; 115 (1): 41–6.
- Cuspidi C, Mulesan ML, Valagussa L. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20 (11): 2293–300.
- Dabof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the LIFE study: a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Koren MJ, Savage DD, Casale PN et al. Changes in left ventricular mass predict risk in essential hypertension. *Circulation* 1990; 82: III29
- Yurenev AP et al. Management of essential hypertension in patients with different degrees of Left ventricular hypertrophy: Multicenter trial. *Am J Hypertens* 1992; 5: 182s–9s.
- Levy D, Salomon M, D'Agostino R et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786–93.
- Mathew J, Sleight P, Lonn E et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin enzyme inhibitor, ramipril. *Circulation* 2001; 104: 1615–21.
- Mulesan ML, Salvetti M, Rizzoni D et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13: 1091–7.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni I et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48–55.