

Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии и риск развития аритмий

И.Г. Фомина, Т.А. Дьякова

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова на базе ГКБ № 61. Москва, Россия

Left ventricular hypertrophy in arterial hypertension and arrhythmia risk

I.G. Fomina, T.A. Dyakova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61. Moscow, Russia.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является значимым независимым фактором риска не только общей и сердечно-сосудистой смертности, но и внезапной сердечной смерти. Вслед за повышением давления в гипертрофированном ЛЖ на фоне диастолической дисфункции миокарда очень быстро расширяется левое предсердие. Это приводит к возникновению наджелудочковой экстрасистолы, трепетанию и фибрилляции предсердий у 25%-50% пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Связь между ГЛЖ, частотой и степенью выраженности желудочковых аритмий зависит от степени ГЛЖ и может отсутствовать на более близких к физиологическим ранних и средних стадиях. Ассоциация между ГЛЖ и спонтанно индуцированной желудочковой аритмией была подтверждена в хорошо контролируемых, экспериментальных исследованиях. К факторам аритмогенного риска у больных АГ с ГЛЖ относятся: поздние потенциалы желудочков, уменьшение вариабельности сердечного ритма, увеличение продолжительности QRS-комплекса и дисперсии интервала QT, а также альтернации Т-волны. Оценка риска развития аритмий у бессимптомных больных — трудная задача, которая может быть решена с помощью предложенного алгоритма.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, аритмогенный риск.

Left ventricular hypertrophy (LVH) is an important, independent risk factor for not only total and cardiovascular mortality, but also for sudden cardiac death. Following blood pressure increase in hypertrophied LV, due to myocardial diastolic dysfunction, left atrium dilates very fast. That results in supraventricular extrasystolia, atrial fibrillation and flutter in 25-50% of the patients with arterial hypertension (AH). The link between LVH and ventricular arrhythmia incidence and severity depends on LVH stage, and might be absent at mild to moderate, close to physiological, stages. Association between LVH and spontaneously induced ventricular arrhythmia has been demonstrated in adequately controlled experimental studies. In AH and LVH patients, arrhythmogenic risk factors include the following: late ventricular potentials, decreased heart rate variability, prolonged QRS duration, increased T interval dispersion and T wave alteration. Assessing arrhythmia risk in asymptomatic patients is a difficult task, that could be solved with an algorithm proposed.

Key words: Arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, arrhythmogenic risk.

Артериальная гипертензия (АГ) — один из ведущих факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности [8]. Наличие АГ удваивает риск возникновения ишемической болезни сердца и более чем втрое увеличивает риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсульта [17]. У пациентов с высоким артериальным давлением (АД) часто имеют место нарушения структуры и функции миокарда: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), систолическая и диастоличес-

кая дисфункция миокарда, наджелудочковые и желудочковые аритмии, иногда СН.

ГЛЖ — важный независимый ФР не только общей и сердечно-сосудистой смертности, но и внезапной сердечной смерти (ВСС) [18]. С клинической точки зрения важно, что связь между ГЛЖ и внезапной аритмогенной смертью хорошо известна, а более значимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и ВСС является геометрия ЛЖ, нежели его масса.

Таблица 1

Факторы, влияющие на развитие ГЛЖ

Основные факторы	Гемодинамические факторы	Трофические факторы
Возраст	Повышение АД	— симпатическая нервная система
Пол	Перегрузка объемом	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
Раса	Ригидность артерий — ПСС	
Ожирение	Вязкость крови	
Соль		
Алкоголь		
Прочие заболевания		
Генетические факторы [65]		
Повышение частоты мутации М 235 Т-аллеля ангиотензиногена, особенно у мужчин с неблагоприятным семейным анамнезом.		
Увеличение ТТ-аллеля М 235 Т гена ангиотензина у больных с семейным анамнезом увеличивает частоту АД до 32,6% в сравнении с 20% без нее.		
Т-аллель М 235 Т-гена маркер АД.		
DD генотип АПФ выявляется у 90±23% больных АД		
JD генотип АПФ выявляется у 60±35% больных АД		
JJ генотип АПФ выявляется у 48±32% больных АД		
J генотип АПФ предрасполагающий фактор:		
— к развитию натрий-чувствительной АД;		
— определяет уровень брадикинина плазмы.		
Полиморфизм С 825 Т гена GNB3 кодирующего β3 — субъединицу гетеротримерного G протеина, связанный с повышенной его активацией.		
При ТТ генотипе АД чаще, чем при СС генотипе в 1,7 раза.		
Снижение активности I1 — бета — HSD 2 у натрий-чувствительных пациентов предполагает участие этого фермента в формировании подъемов АД на солевую нагрузку.		
Мутация Gly40 SRR в гене рецептора глюкагона (GCG — R) приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости и повышению АД.		
460w — вариантный аллель чаще встречается при АД		
460w — мутация гена связана с повышением реабсорбции натрия.		
460w — мутация гена α — алдуцина связана с повышением среднего АД, более низкой 24-часовой дисперсией ЧСС и высокой чувствительностью к мочегонным.		
Полиморфизм +1675 A/G генной мутации AT2 — R определяет гипертрофию ЗСЛЖ и МЖП, массу ЛЖ у больных АД.		
Полиморфизм гена β3 — субъединицы G — белка обуславливает изменение геометрии и эластичности сосудов при АД		
Генотип DD АПФ связан со значительным снижением уровня тромбомодулина и повышением уровня TFPI, что влияет на развитие осложнений при АД.		
Генотип СС и СТ AT1 — рецептора АПГ является фактором альбуминурии независимо от возраста, пола и среднего АД в течение суток.		

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ; МЖП — межжелудочковая перегородка.

Самым ранним изменением в гипертоническом сердце является увеличение миоцитов с расширением их поперечного диаметра, которое трудно оценить с помощью рутинной микроскопии. В дальнейшем увеличение ядер и самих клеток становится частично нерегулярным, появляются смежные миоциты разного размера, утратившие миофибриллы, и развивается интерстициальный фиброз [19,51]. Прогрессирование ремоделирования ЛЖ и формирование ГЛЖ происходит под влиянием огромного количества факторов, среди которых можно выделить основные, гемодинамические и негемодинамические (таблица 1).

С помощью эхокардиографического (ЭхоКГ) метода архитектонику ЛЖ у пациентов с АД разделяют на четыре геометрические модели, используя показатели массы миокарда (ММ) и относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ. Индекс ОТС ЛЖ представляет собой чувствительный индикатор геометрической модели при ГЛЖ и определяется отношением ТС ЛЖ к поперечному диаметру его полости в конце диастолы.

Различные геометрические модели ремоделирования ЛЖ по данным ЭхоКГ:

- концентрическая гипертрофия — увеличение ММ и ОТС ЛЖ;
- эксцентрическая гипертрофия — увеличение ММ при нормальной ОТС;
- концентрическое ремоделирование — нормальная ММ и увеличенная ОТС;
- нормальная геометрия ЛЖ.

Наблюдение в течение 10 лет 253 пациентов с изначально не осложненной эссенциальной АД, подтвердило, что частота сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертность достаточно строго зависят от геометрической модели ЛЖ. Наихудший прогноз по ССО (31%) и смертности (21%) был отмечен в группе пациентов с концентрической ГЛЖ. Наиболее благоприятный прогноз — отсутствие летальных исходов и 11% ССО — в группе пациентов с нормальной геометрией ЛЖ [22].

Различия в структурно-геометрической модели ЛЖ у больных АД тесно связаны с патофизио-

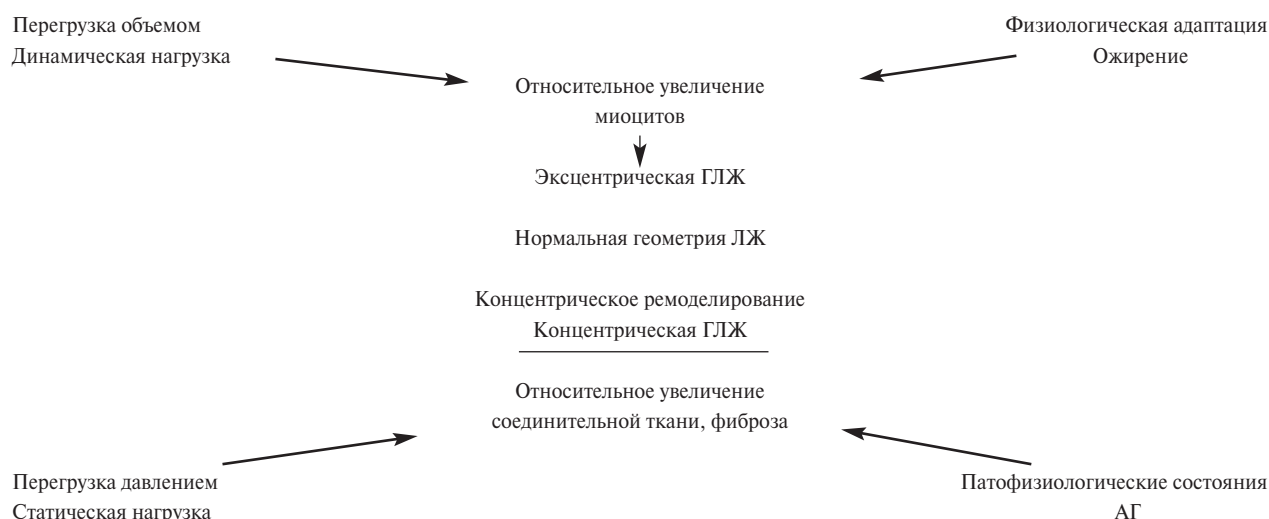


Рис. 1 Факторы влияющие на развитие различных геометрических моделей ремоделирования ЛЖ.

логией сердца и кровообращения [58] (рисунок 1). Пациенты с концентрической ГЛЖ характеризуются почти нормальным конечным систолическим миокардиальным стрессом, нормальными размерами и формой ЛЖ, повышенным общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) и небольшим увеличением сердечного индекса (СИ).

Для пациентов с концентрическим ремоделированием также характерны нормальный уровень конечного систолического миокардиального стресса и повышение ОПСС. Вместе с тем у них наблюдаются сниженный ударный индекс (УИ) и СИ. Причина увеличения ОТС ЛЖ в этой группе до конца не понятна. Отчасти это увеличение можно объяснить уменьшением эластичности артерий, на что указывает субнормальный ударный объем при небольшом повышении пульсового АД.

Больные с эксцентрической ГЛЖ характеризуются высоким СИ, нормальным ОПСС, увеличением полости ЛЖ, конечного систолического миокардиального стресса, указывающими на неадекватность ГЛЖ. В качестве гемодинамических предпосылок к формированию этой геометрической модели приводится преимущественное увеличение венозного тонуса или объема циркулирующей крови.

Абсолютное большинство пациентов с АГ имеют нормальную геометрию ЛЖ и характеризуются небольшим увеличением ОПСС, систолического и диастолического АД.

Вслед за повышением давления в гипертрофированном ЛЖ на фоне диастолической дисфункции миокарда очень быстро расширяется левое предсердие (ЛП). Это приводит к возникновению наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭ), трепетанию и фибрилляции предсердий (ТП и ФП) у 25%-50% пациентов с АГ [38]. По результатам Manitoba Follow-Up Study известно, что частота

ФП увеличивается в 1,42 раза у мужчин с АГ в анамнезе [24]. Пациенты с ГЛЖ страдали наджелудочковыми тахикардиями (НЖТ) в 27,3% случаев ($p < 0,05$), а количество НЖЭ коррелировало с размерами ЛП [41]. При наблюдении за 2482 больными эссенциальной АГ без эндокринных или других ССЗ в течение 16 лет пришли к выводу, что у не получавших лечения больных АГ с синусовым ритмом возраст и ММЛЖ являются независимыми предикторами развития ФП, а размер ЛП – дополнительный фактор последующей хронизации ФП [59].

Развитие желудочковых аритмий является важным механизмом, определяющим высокую сердечно-сосудистую смертность и ВСС у пациентов с ГЛЖ [63]. Связь между ГЛЖ, частотой и степенью выраженности желудочковых аритмий зависит от степени гипертрофии и может отсутствовать на более близких к физиологическим ранних и средних стадиях ГЛЖ (рисунок 2).

Ассоциация между ГЛЖ и спонтанно индуцированной желудочковой аритмией была подтверждена в хорошо контролируемых, экспериментальных исследованиях [16,25,34]. Существуют доказательства, что регрессия ГЛЖ ведет к восстановлению нормальных электрических и структурных свойств миокарда, к снижению частоты и сложности желудочковых аритмий [4,11,21,33,38,46,64]. Частично риск связан с проаритмогенным электрофизиологическим фенотипом гипертрофированного миокарда, а также с наличием ишемии миокарда и рядом других факторов [62].

Факторы аритмогенного риска у больных АГ с ГЛЖ [29]:

- Уменьшение вариабельности сердечного ритма (ВСР)
- Увеличение продолжительности потенциала действия (ПД)

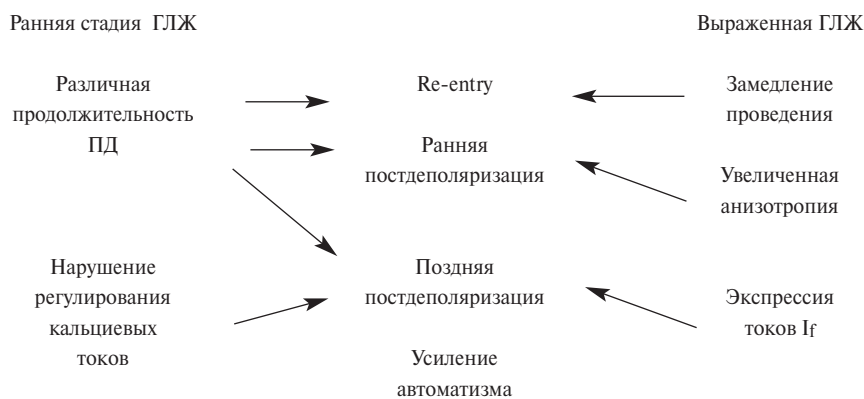


Рис. 2 Патогенез аритмий при ГЛЖ [62].

- Увеличение дисперсии интервала QT (формирование длинного интервала QT)
- Альтернаций Т-волны
- Выявление поздних потенциалов желудочков (ППЖ).

ППЖ — это низкоамплитудные сигналы, которые можно зарегистрировать с помощью специальной техники в конце QRS комплекса. Наличие у 10% пациентов с АГ ППЖ ассоциируется с нарушением сократительной функции желудочков [61]. Действительно, у больных АГ с ГЛЖ чаще определяются ППЖ, чем у пациентов без нее [14]. Прогностическая значимость этих изменений как индикатора возникновения re-entry аритмий до сих пор обсуждается, т.к. корреляция между наличием ППЖ и общей сердечно-сосудистой смертностью или ВСС остается не полностью подтвержденной [9].

ВСР — очень важный независимый предиктор общей смертности и ВСС при различных клинических состояниях — от острого инфаркта миокарда (ОИМ) до ХСН [1,30,57]. В результате нескольких исследований стало возможным сделать вывод о том, что наличие АГ и ГЛЖ ассоциируется со значительным уменьшением ВСР [1,5,30,54,57]. Считают, что это отражает сдвиг физиологического симпато-парасимпатического баланса в сторону симпатикотонии и уменьшения вагусного влияния на синусовый узел [30,57].

Анализировать связь между снижением ВСР, ГЛЖ и сердечно-сосудистой смертностью достаточно сложно, поскольку влияние нейрогуморальных и структурных факторов, участвующих в формировании АГ, значительно более выражено, чем специфических аритмогенных [44,57].

В результате последних исследований обнаружено, что у пациентов с АГ увеличенная дисперсия интервала QT ассоциируется с повышением риска желудочковых аритмий и ВСС [6,9,15,35]; выявлена корреляция с наличием и степенью выраженности ГЛЖ [6,15,35].

Увеличение продолжительности ПД является важным диагностическим признаком риска развития аритмий. Это может вызвать раннюю пост-

деполяризацию и триггерную активность. И даже в неповрежденном сердце увеличенная дисперсия реполяризации может поддерживать аритмию. А в гипертрофированном миокарде дезорганизация миофибрилл, гетерогенность распределения межклеточных щелей и каналов, интерстициальный фиброз значительно увеличивают количество потенциальных аритмогенных компонентов.

Изменения амплитуды Т-волны от сокращения к сокращению являются одним из достаточно новых маркеров риска аритмий у пациентов после ОИМ или при дилатационной кардиомиопатии. Наличие микроальтернаций Т волны отражает потерю синхронности реполяризации желудочков, т.е. электрофизиологическую предрасположенность к возникновению re-entry желудочковых аритмий [47]. Установлено, что структурные изменения вследствие гипертрофии миокарда поражают процессы реполяризации [3,13,42]. Больных АГ с микроальтернациями Т волны можно выделить в группу высокого риска развития желудочковых аритмий, особенно, таких как ЖТ torsade de pointe.

Torsade de pointe желудочковая аритмия обычно зависит от частоты желудочковых сокращений, следуя за чередой коротких и длинных RR интервалов. Считают, что связь между QT и RR интервалами или отношение QT/RR, увеличивающееся под влиянием лекарственных препаратов, является проаритмической. Этот феномен также присутствует при ГЛЖ. То же самое наблюдается при врожденном синдроме длинного интервала QT, и как недавно было обнаружено, служит предиктором ВСС у постинфарктных больных [58]. Это свидетельствует об электрофизиологическом «родстве» между ГЛЖ при АГ и другими состояниями, ассоциирующимися с проаритмическим потенциалом, например, синдромом длинного интервала QT, которые связаны с полиморфной ЖТ.

В многочисленных работах было обнаружено увеличение числа изолированных, преждевременных желудочковых сокращений и желудочковых аритмий у больных АГ с ГЛЖ независимо от наличия или отсутствия выявленных с помощью коро-

нароангиографии поражений сосудов сердца [10,60]. Эти данные были неоднократно подтверждены как в докладах отдельных групп исследователей [2, 23, 26, 36, 50, 53, 60], так и в Фремингемском исследовании [31]. Объясняют это развитием на фоне ГЛЖ гипертрофии меди артериол и увеличением отношения толщины стенки к размеру сосуда. В итоге возникает коронарная микроангиопатия [55, 56]. Из-за гипертрофии меди способность регуляции сопротивления сосудов снижается и приводит к уменьшению резерва коронарного кровотока [45, 55]. Эти изменения у пациентов с ГЛЖ могут быть выявлены с помощью использования аргона до и после максимального, индуцированного дилатационным препаратом, расширения сосудов сердца; резерв коронарного кровотока при эссенциальной АГ снижен до 30% [55]. Пациенты с таким уменьшением резервов кровотока жалуются на одышку и страдают стенокардией. В исследованиях с мониторингом электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру доказано, что эпизоды ишемии служат триггерами аритмий [36,49]. Подобные нарушения у пациентов с ГЛЖ наблюдаются сравнительно рано, на асимптомных стадиях заболевания [48]. Изменения в микрососудах и эндотелиальная дисфункция также способствуют коронарной недостаточности, безболевой ишемии [40, 43] и формированию фиброза миокарда [52]. Сочетание гемодинамической перегрузки и относительной недостаточности коронарного кровотока при АГ и ГЛЖ предрасполагает к развитию фатальных нарушений ритма и ВСС [7].

Риск развития аритмий тесно связан со структурой миокарда, поэтому лечение, замедляющее ремоделирование, влияет и на восстановление электрофизиологической однородности сердечной мышцы. Антигипертензивная терапия уменьшает ММЛЖ [58], она снижает время и дисперсию реполяризации [12, 20, 27, 32], частоту и тяжесть желудочковых аритмий [39], риск ССО [28, 59].

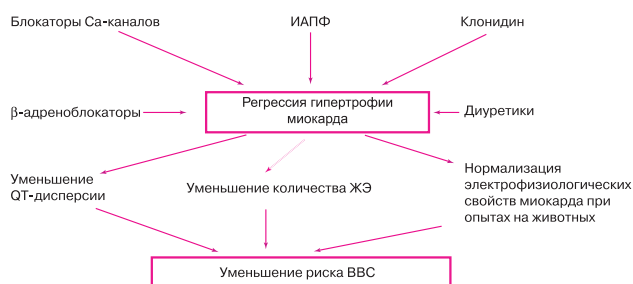


Рис. 3 Роль антигипертензивной терапии в уменьшении риска аритмий и ВСС у больных с ГЛЖ и АГ [14].

Использование таких классов лекарственных препаратов как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к АТ (БРА) и антагонисты альдостероновых рецепторов, возможно, станет новым направлением в развитии антиаритмической терапии, как было предложено при лечении ФП (рисунок 3) [37].

Оценка риска развития аритмий у бессимптомных больных является трудной задачей, которую возможно решить с помощью разработанного алгоритма (рисунок 4) [29]. После тщательного опроса и физикального обследования пациентов необходимо исследовать систолическую и диастолическую функции сердца, а также оценить индекс ММ (ИММ). Следующим важным моментом является исключение безболевой ишемии миокарда — отсутствие устойчивой или неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) по данным мониторинга ЭКГ по Холтеру предполагает, что эти больные находятся в группе очень низкого риска. Гораздо более детальное обследование с изучением аритмогенного субстрата и профиля вегетативной нервной системы необходимо больным с частой ЖЭ, уменьшенной фракцией выброса (ФВ) и увеличенной ММЛЖ [29]. С этой целью можно использовать не-

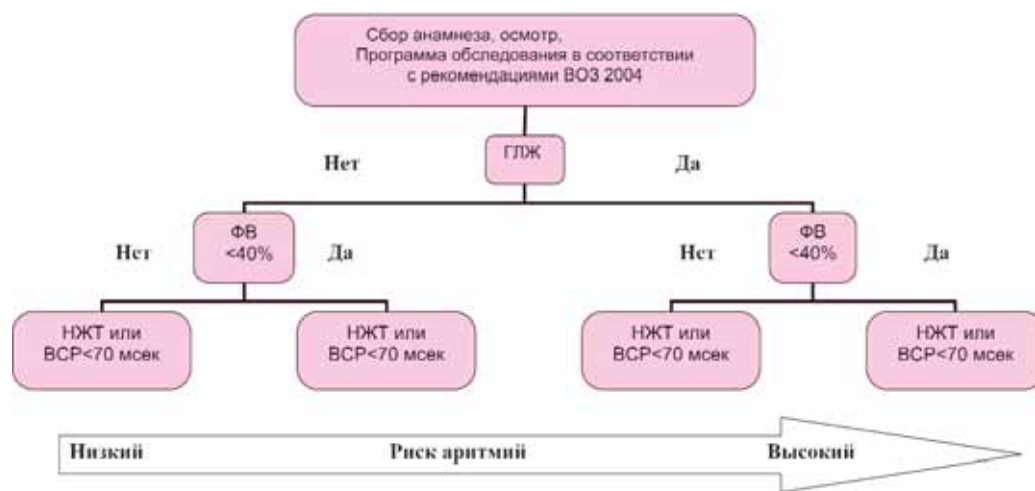


Рис. 4 Стратификация риска развития аритмий у бессимптомных больных АГ с ГЛЖ [29].

инвазивные методы: анализ альтернатив микро-Т-волн и ВСР, а также внутрисердечное электрофизиологическое исследование при зафиксированной ЖТ. Антиаритмическую терапию, по всей видимости, следует назначать отдельным больным, которые уже получают β -адреноблокаторы, ИАПФ, спиронолактон, диуретики и адекватно контролируют уровень АД.

Таким образом, механизмы аритмогенеза при ГЛЖ чрезвычайно разнообразны. С одной стороны они включают изменения важных электрофизиологических свойств отдельных миоцитов и экстра-

целлюлярного матрикса в различных зонах сердечной мышцы, с другой, они связаны с внешними проаритмическими факторами, которые влияют на гипертрофированный миокард. Наличием структурных изменений предсердий и желудочков при различных степенях АГ может объяснить высокую частоту ФП и желудочковых аритмий у этих пациентов. Улучшение контроля за АД, а также правильная оценка аритмогенного риска у пациентов с АГ и ГЛЖ приведет к замедлению тех структурных изменений, которые создают идеальный субстрат для электрической нестабильности миокарда.

Литература

- Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88: 180-5.
- Aronow WS, Epstein S, Koenigsberg M, Schwartz KS. Usefulness of echocardiographic LVH ventricular tachycardia and complex ventricular arrhythmias in predicting ventricular fibrillation or sudden cardiac death in elderly patients. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1124-5.
- Aronson R. Mechanisms of arrhythmias in ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2: 249-61.
- Brilla CG, Matsubara L, Weber KT. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rat. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. *Hypertension* 1996; 28: 269-75.
- Chakko S, Mulintapang RF, Huikuri HV, et al. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J* 1993; 126: 1364-72.
- Davey PP, Bateman J, Mulligan IP, et al. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomic nervous system and Holter tape abnormalities. *Br Heart J* 1994; 71: 268-73.
- Frohlich ED. Risk mechanisms in hypertensive heart disease. *Hypertension* 1999; 34: 782-9.
- Lip GYH, Felmeden DC, Li-Saw-Hee FL, Beevers DG. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive 'cardiomyopathy'? *Eur Heart J* 2000; 21: 1653-65.
- Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, et al. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. *Eur Heart J* 1997; 18: 1484-91.
- Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Liao Y. Impact of LVH on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *JACC* 1991; 17: 1277-82.
- Gonzalez-Fernandez RA, Rivera M, Rodriguez PJ, et al. Prevalence of ectopic ventricular activity after left ventricular mass regression. *Am J Hypertens* 1993; 6: 308-13.
- Gonzalez-Juanatey JR, Garcia-Acuna JM, Pose A, et al. Reduction of QT and QTc dispersion during long-term treatment of systemic hypertension with enalapril. *Am J Cardiol* 1998; 81: 170-4.
- Hart G. Cellular electrophysiology in cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 933-46.
- Hennessy MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens* 2001; 19: 167-77.
- Ichkhan K, Molnar J, Somberg J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systematic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 79: 508-11.
- James MA, Jones JV. Ventricular arrhythmia in untreated newly presenting hypertensive patients compared with a matched normal population. *J Hypertens* 1989; 7: 409-15.
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
- Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983; 75(Suppl. 3A): 4-11.
- Kaplan NM. Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis. In: *Heart Disease: Textbook of Cardiovascular Medicine*. Braunwald E, Zipes D, Libby P. Eds. W.B. Saunders Company 2001; 941-71.
- Karpanou EA, Vysoulis GP, Psychogios A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy results in improvement of QT dispersion in patients with hypertension. *Am Heart J* 1998; 136: 765-8.
- Kohya T, Yokoshiki H, Tohse N, et al. Regression of left ventricular hypertrophy prevents ischaemia-induced lethal arrhythmias. Beneficial effect of angiotensin II blockade. *Circ Res* 1995; 76: 892-9.
- 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.
- Kostis JB, Lacy CR, Shindler DM, et al. Frequency of ventricular ectopic activity in isolated systolic systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 69: 557-9.
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-84.
- Lavie CJ Jr, Nunez BD, Garavaglia GE, Messerli FH. Hypertensive concentric left ventricular hypertrophy: when is ventricular ectopic activity increased? *South Med J* 1988; 81: 696-700.
- Levy D, Anderson KM, Savane DD, et al. Risk of ventricular arrhythmias in hypertension with left ventricular hypertrophy. The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 560-5.
- Lim PO, Nys M, Naas AA, et al. Irbesartan reduces QT dispersion in hypertensive individuals. *Hypertension* 1999; 33: 713-8.
- Lindholm LH, Dahlöf B, Edelman JE, et al. Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study. *Lancet* 2003; 362: 619-20.
- Lombardi HCAF, Terranova P. Hypertension and Concurrent Arrhythmias. *Current Pharmaceutical Design* 2003; 9(21): 1703-13.
- Lombardi F. Chaos theory heart rate variability and arrhythmic mortality. *Circulation* 2000; 101: 8-10.
- Luque-Otero M, Perez Cascos F, Alcazar J. Increased ventricular arrhythmias in hypertension with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1986; 4(Suppl 6): 66-7.
- Maimqvist K, Kahan T, Edner M, et al. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: results from the Swedish irbesartan left ventricular hypertrophy investigation versus atenolol (SILVHIA). *Am J Cardiol* 2002; 90: 1107-12.
- Malerba M, Muiesan ML, Zulli R, et al. Ventricular arrhythmias and changes in blood pressure and left ventricular mass induced

- by anti-hypertensive treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 1991; 9(Suppl. 6): S162.
34. Manyari DE, Patterson C, Johnson D, et al. Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: correlation with left atrial size and left ventricular mass. *Am Heart J* 1990; 119: 1069-76.
35. Mayet J, Shahi M, McGrath K, et al. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 791-6.
36. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317: 787-92.
37. Members of the Sicilian Gambit. New approaches to antiarrhythmic therapy. Emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 2001; 22: 2148-63.
38. Messerli FH, Nunez BD, Nunez MM, et al. Hypertension and sudden death: disparate effects of calcium entry blocker and diuretic therapy on cardiac dysrhythmias. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1263-7.
39. Messerli FH. Hypertension and sudden cardiac death. *Am J Hypertens* 1999; 12: 181S-8.
40. Motz W, Vogt M, Rabenau D, et al. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991; 68: 996-1003.
41. Novo S, Barbagallo M, Abrignani MG, et al. Increased prevalence of cardiac arrhythmias and transient episodes of myocardial ischemia in hypertensives with left ventricular hypertrophy but without clinical history of coronary heart disease. *Am J Hypertens* 1997; 10: 843-51.
42. Pacifico A, Henry PD. Structural pathways and prevention of heart failure and sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 764-75.
43. Panza JA, Quyyami AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7.
44. Perkiomaki JS, Ikaheimo MJ, Pikkujamsa SM, et al. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of the heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 16-21.
45. Pichard AD, Gorlin R, Smith H, et al. Coronary flow studies in patients with left ventricular hypertrophy of the hypertensive type. *Am J Cardiol* 1981; 47: 547-54.
46. Rials SJ, Wu Y, Ford N, et al. Effect of left ventricular hypertrophy and its regression on ventricular electrophysiology and vulnerability to inducible arrhythmia in the feline heart. *Circulation* 1995; 91: 426-30.
47. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330: 235-41.
48. Scheler S, Motz W, Strauer BE. Mechanisms of angina pectoris with essential hypertension and normal epicardial arteries by arteriogram. *Am J Cardiol* 1984; 73: 478-88.
49. Scheler S, Motz W, Strauer BE. Transient myocardial ischemias in hypertensive patients. *Z Kardiol* 1990; 78: 197-203.
50. Schmieder RE, Messerli FH. Determinants of ventricular ectopy in hypertensive cardiac hypertrophy. *Am Heart J* 1992; 123: 89-95.
51. Schoen FJ. Systemic, (left-sided) hypertensive heart disease. In *Pathologic Basis of Disease*, Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Eds. W.B. Saunders Company Philadelphia 1994; 541-2.
52. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, et al. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993; 88: 993-1003.
53. Siegel D, Cheitlin MD, Black DM, et al. Risk of ventricular arrhythmias in hypertensive men with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1990; 65: 742-7.
54. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, et al. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension. Insight into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1999; 32: 293-7.
55. Strauer BE. The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *JACC* 1990; 15: 774-83.
56. Strauer BE. Hypertensive heart disease. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: Springer-Verlag 1991.
57. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
58. Kahan T, Bergfelt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. *Heart* 2005; 91: 250-6.
59. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 11: 895-9.
60. Vester EG, Kuhls S, Ochinlet-Vester J, et al. Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13(Suppl D): 70-81.
61. Vester EG, Emschermann C, Stobbe U, et al. Late potentials and heart rate variability in heart muscle disease. *Eur Heart J* 1994; 15(Suppl C): 25-33.
62. Wolk R. Arrhythmogenic mechanisms in left ventricular hypertrophy. *Europace* 2000; 2: 216-23.
63. Wolk R, Cobbe SM. Cardiac arrhythmias in hypertrophy. In: Sheridan DJ, ed. *Left Ventricular Hypertrophy*. London: Churchill Livingstone 1998: 101-6.
64. Yokoshiki H, Kohya T, Tomita F, et al. Restoration of action potential duration and transient outward current by regression of left ventricular hypertrophy. *J Moll Cell Cardiol* 1997; 29: 1331-9.
65. Фомина И.Г., Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Артериальные гипертонии. В кн. *Кардиология*. Под ред. Оганова Р.Г., Фоминой И.Г. Москва «Медицина» 2004; 266-306.

Поступила 16/02-2006