

# NOI PERSPECTIVE ÎN TRATAMENTUL CARDIOPATIEI HIPERTENSIVE: BETA-ADRENOBLOCANT NONSELECTIV VERSUS DIHIDROPIRIDINĂ DE GENERAȚIA III

## NEW PERSPECTIVES OF TREATMENT HYPERTENSIVE HEART DISEASE: NONSELECTIVE BETA-BLOCKER VERSUS THIRD GENERATION DIHYDROPYRIDINE

### Rezumat

Regresiunea hipertrofiei ventriculului stâng la pacienții hipertensivi reduce considerabil riscul evenimentelor cardiovasculare majore.

În acest sens, prezența HVS impune o abordare terapeutică riguroasă, de succesul căreia depinde îndepărtarea celor mai nefaste complicații posibile.

Scopul studiului constă în aprecierea comparativă a acțiunii asocierii medicamentoase beta-adrenoblocant nonselectiv + inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II + derivat tiazidic versus dihidropiridină de generația III + inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II + derivat tiazidic asupra hipertrofiei miocardului ventriculului stâng la pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular înalt. În studiu au fost incluși 101 pacienți cu hipertensiune arterială esențială de gradul II-III și cu risc concomitent sporit. După o perioadă de 2 săptămâni, fără de administrarea remediilor antihipertensive, în mod aleatoriu pacienții au fost divizați în 2 loturi: lotul I a inclus 45 pacienți, tratați cu Amlodipin 8,7 mg/zi, Lisinopril 20 mg/zi și Indapamid 2,5 mg/zi; al II-lea lot – 56 pacienți, tratați cu Timolol 16 mg/zi, Lisinopril 20 mg/zi și Indapamid 2,5 mg/zi.

Rezultate. Hipertrofia concentrică este cea mai frecventă formă de adaptare a miocardului ventriculului stâng la suprasolicitare cu presiune. Medicația triplă pe parcursul a 6 luni a demonstrat o acțiune benefică importantă asupra reducerii HVS la utilizarea ambelor remedii, însă cu efect predominant la completarea asocierii cu beta-adrenoblocant.

Liuba POPESCU  
cercetător științific

IMSP "Institutul de Cardiologie", or. Chișinău

### Summary

Regression of left ventricular hypertrophy (LVH) at the background of hypotensive therapy is associated with additional lowering of cardio-

vascular risk. This should be taken into consideration in selection of a hypotensive medication.

The aim of the study was to comparative evaluation of efficacy of three-drug combination with nonselective beta-blocker, angiotensin converting enzyme inhibitor and thiazide-type diuretic versus third generation dihydropyridine, angiotensin converting enzyme inhibitor and thiazide-type diuretic on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with high concomitant risk.

The study included 101 patients with essential hypertension grade II-III and high to very high concomitant risk. After a 2 weeks free of medication period ("washout"), patients were randomly divided in two equal groups: I group included 45 patients treated with Amlodipine 8,7 mg, Lisinopril 20 mg and Indapamide 2,5 mg and II group - 56 patients treated with Timolol 16 mg, Lisinopril 20 mg and Indapamide 2,5 mg.

Results. Concentric hypertrophy of left ventricular myocardium was more frequent pattern of remodelling to pressure overload. After 6 months follow-up period we observed the good results in both groups, but the better in the II group (Timolol+Lisinopril+Indapamid). Triple medication is believed to have most pronounced ability to cause reverse development of LVH.

### Introducere

Principalul obiectiv al tratamentului la pacientul hipertensiv constă în reducerea maximă a riscului global de morbiditate și de mortalitate cardiovasculară pe termen lung. În acest context se impune tratamentul tuturor factorilor de risc reversibili, inclusiv fumatul, dislipidemia și diabetul, tratamentul adecvat al condițiilor clinice asociate, precum și reducerea tensiunii arteriale *per se* (1). Una dintre complicațiile majore ale hipertensiunii arteriale (HTA) o reprezintă dezvoltarea insuficienței cardiace. Deși există multe medicamente eficiente în scăderea tensiunii arteriale, tratamentul preventiv optim al progresiei spre insuficiență cardiacă nu este încă elucidat în mod cert [1, 2].

Cea mai răspândită formă de afectare a organelor-țintă în cadrul HTA este hipertrofia miocardului ventriculului stâng (HVS). Studiul de la Framingham a relevat că HVS este cel mai puternic factor de risc pentru moarte subită, insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic acut și ictus [3]. HVS asociată HTA

se caracterizează prin creșterea masei ventriculare, cu hipertrofia celulelor miocardice (creșterea numărului de sarcomere în miocite) și creșterea colagenului miocardic [4]. Principalul determinant al creșterii masei ventriculului stâng este reprezentat de sarcina hemodinamică. HVS este influențată însă și de vârstă, sex și de rasă. S-a demonstrat că aportul de sare este, de asemenea, un determinant independent pentru HVS. Substanțele neurohumorale (catecolamine, angiotensina II, hormonul de creștere) au o forță modulatorie.

HVS apare la 30% - 60% dintre pacienții hipertensivi, în funcție de criteriile de diagnostic și de severitatea hipertensiunii [5].

În prezent electrocardiograma (ECG) și ecocardiograma (ECoCG) reprezintă principalele mijloace de diagnostic ale HVS.

Sensibilitatea electrocardiografei în detectarea HVS este scăzută dar, în același timp, prezența semnelor electrocardiografice (ECG) de HVS crește de 7-9 ori riscul de mortalitate cardiovasculară, iar apariția tulburărilor secundare de repolarizare

majorează riscul de încă 2-3 ori. Chiar la pacienții asimptomatici cu valori normale ale tensiunii arteriale (TA) creșterea masei ventriculului stâng reprezintă un factor de risc pentru cardiopatia ischemică, decesele cardiace și toate cauzele de mortalitate [6] având un risc relativ mai mare la femei decât la bărbați (2,0 față de 1,5 pentru fiecare 50 g/m<sup>2</sup> de creștere a masei ventriculului stâng) [7].

Majorările valorilor tensiunii arteriale sistolice (TAS) și a tensiunii arteriale diastolice (TAD), anamnestical hipertensiv de durată, creșterea activității sistemului simpatoadrenal și renin-angiotensin-aldosteron, obezitatea și viscozitatea crescută a sângelui sporesc probabilitatea dezvoltării HVS. A fost constatată o corelare directă între valorile medii ale indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) și nivelul TAS și TAD.

Un număr mare de studii au relatat că controlul TA poate determina regresivitatea HVS, ceea ce reprezintă un important obiectiv terapeutic. Astfel, în rezultatul unei meta-analize recente, a fost semnalat că regresivitatea HVS până la valorile normale ale IMMVS la pacienții hipertensivi scade riscul evenimentelor cardiovasculare majore cu 60%, situație similară cu cea a pacienților hipertensivi fără HVS (8). În acest sens, prezența HVS impune o abordare terapeutică riguroasă, ce va contribui mai eficient la reducerea HVS.

### Scopul studiului

Aprecierea comparativă a influenței asocierii medicamentoase beta-adrenoblocant nonselectiv + inhibitor al enzimei de conversie + derivat tiazidic versus dihidropiridină de generația III + inhibitor al enzimei de conversie + derivat tiazidic asupra hipertrofiei miocardului ventriculului stâng la pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular înalt.

### Material și metodă

În studiu au fost incluși 101 pacienți cu hipertensiune arterială esențială gr.II-III cu hipertrofie ventriculară stângă (confirmată ecocardiografic) și cu risc cardiovascular înalt și foarte înalt, la care nu s-a reușit normalizarea valorilor tensionale în monoterapie. După 2 săptămâni libere de medicație ("washout"), prin metodă aleatorie, pacienții au fost divizați în 2 loturi în corespundere cu programul terapeutic:

Lotul I – administrat Lisinopril (20 mg/zi) + Indapamid (2,5 mg/zi) + Amlodipin (5-10 mg/zi) (45 pacienți);

Lotul II – administrat Lisinopril (20 mg/zi) + Indapamid (2,5 mg/zi) + Timolol (10-40 mg/zi) (56 pacienți).

**Criterii de excludere din studiu:** hipertensiune arterială simptomatică, cardiopatie ischemică, fibrilație atrială, bloc de ramură, valvulopatii dobândite sau congenitale, cardiomiopatie hipertrofică și restrictivă, pericardită constrictivă, tamponadă cardiacă, accident vascular cerebral (AVC), boli bronhopulmonare obstructive, diabet zaharat, insuficiență renală stadiul intermitent-terminal, graviditate, refuzul pacienților de a participa la studiu.

Criteriul de bază în stabilirea dozei terapeutice eficiente a fost pentru tensiunea arterială sistolică valorile sub 140 mmHg și pentru

tensiunea arterială diastolică sub 90 mmHg. Investigațiile clinico-instrumentale au fost efectuate de 2 ori – inițial și peste 6 luni de tratament permanent.

### Examenle obligatorii (inițial și peste 6 luni):

1. Antropometrie (înălțime, greutate, aria suprafeței corporale)
2. Măsurare clinică triplă a TA
3. Monitorizare ambulatorie automată a tensiunii arteriale
4. Examen electrocardiografic în 12 derivații
5. Ecocardiografie în regim M și B (au fost determinați: diametrul telediastolic al ventriculului stâng - DTDVS, grosimea septului interventricular - SIV, grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng - PPVS, masa miocardului ventriculului stâng - MMVS a fost calculată după formula propusă de Devereux și coaut., acceptată de Societatea Americană de Ecocardiografie [9]:  $MMVS = 0,80 (1,04 (DTDVS + SIV + PPVS)^3 - (DTDVS)^3)$ )
6. Retinoscopie

În scopul determinării remodelării miocardului VS, inițial și după tratament a fost calculat indicele masei miocardului (IMMVS) și grosimea relativă telediastolică a peretelui posterior al VS (GRPPVS) prin aplicarea formulelor:  $IMMVS = MMVS / \text{aria suprafeței corporale}$  și  $GRPPVS = 2 \times PPVS / DTDVS$

Analiza statistică a fost efectuată cu utilizarea criteriului t-Student par și impar. Statistic autentice au fost considerate diferențele indicilor, unde  $p < 0,05$ .

### Rezultate

A fost constatată comparabilitatea loturilor la toate compartimentele: vârstă, durata maladiei, sex, tensiune arterială sistolică (TAS) și tensiune arterială diastolică (TAD) la măsurările clinice, frecvența contracțiilor cardiace (FCC), hipertrofia septului interventricular și a peretelui posterior (Tab. 1).

- Lotul I tratat cu Amlodipin (45 pacienți)
- Lotul II tratat cu Timolol (56 pacienți)
- TAS mmHg – Tensiunea arterială sistolică
- TAD mm Hg – Tensiunea arterială diastolică
- FCC (b/min) – Frecvența contracțiilor cardiace
- SIV mm – Septul interventricular
- PPVS mm – Peretele posterior al ventriculului stâng

Afecțiunea cordului a fost reprezentată de hipertrofia miocardului ventriculului stâng (HVS): hipertrofia septului interventricular și a peretelui posterior al ventriculului stâng.

Adaptarea miocardului VS la supraîncărcare cu presiune a rezultat cu dezvoltarea tipului de remodelare concentrică la 8,9% și la 10,7%; hipertrofie concentrică - la 84,4% și la 82,1%; hipertrofie excentrică - la 4,4% și la 5,3% pacienți în loturile I și II respectiv. Ventriculul stâng a avut aspect normal la câte un pacient în ambele loturi (Tab. 2).

În acest context se poate remarca că la majoritatea pacienților predomină tipul de hipertrofie concentrică, fără diferență autentică

**Tabelul 1**

**Caracteristica clinică a pacienților la momentul inițierii studiului (M±m)**

Lot pct	Vârstă (ani)	Durata maladiei (luni)	Bărbați	Femei	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	FCC (b/min)	SIV (mm)	PPVS (mm)
I (45)	51,1±0,93	15,0±1,18	30(66,7%)	15(33,3%)	202,7±3,28	117,1±1,64	70,2±1,2	14,8±0,2	13,7±0,2
II (56)	51,3±0,79	14,1±0,92	26(46,4%)	30(53,6%)	198,0±3,04	118,0±1,58	76,8±1,0	15,4±0,2	13,6±0,3

Tabelul 2

Tipurile de remodelare a miocardului ventriculului stâng inițial

Variabilă	Lotul I (%) Amlodipin	Lotul II (%) Timolol	P
Remodelare concentrică	4 (8,9%)	6 (10,7%)	> 0,05
Hipertrofie ventriculară concentrică	38 (84,4%)	46 (82,1%)	
Hipertrofie ventriculară excentrică	2 (4,4%)	3 (5,3%)	
Ventriculul stâng cu aspect normal	1 (2,2%)	1 (1,8%)	

între loturi. Celelalte tipuri de remodelare au avut o incidență comparabilă în ambele loturi.

Administrarea tratamentului antihipertensiv combinat la pacienții cu hipertensiune arterială esențială gr. II-III a demonstrat eficiența asupra reducerii grosimii septului interventricular și al peretelui posterior. Deci, la medicația de 6 luni s-a înregistrat regresivitatea hipertrofiei, în ambele loturi comparabilă: în lotul I SIV (-11,8%) (de la 14,8±0,2 la 13,0±0,2 mm) (p<0,001) și PP (-9,9%) (de la 13,7±0,2 la 12,4±0,3 mm) (p<0,001) versus (-11,6%) (de la 15,4±0,2 la 13,7±0,3 mm) (p<0,001) și (-12,6%) (de la 13,6±0,3 la 11,8±0,2 mm) (p<0,001) în lotul II (Tab. 3).

Astfel, spre finele perioadei de supraveghere a fost atestată normalizarea grosimii peretelui posterior la 36,7% pacienți din lotul I și la 48% din lotul II, spre deosebire de septul interventricular care a revenit la normalitate în 20,4% și în 34,7% cazuri respectiv.

Medicația neîntreruptă pe parcursul a 6 luni s-a soldat cu o reducere substanțială a IMMVS, fiind documentată normalizarea lui la 35 (79,5%) și 47 (87%) în loturile I și II respectiv. Peransamblu - reducerea cu 46,3% în lotul I (de la 156,7±26,3 la 84,2±16,6 g/m<sup>2</sup>; p<0,001) și 52,3% în lotul II (de la 155,6±74,6 la 51,6±13,3 g/m<sup>2</sup>; p<0,001) (Tab. 3).

Grosimea relativă a peretelui posterior a fost semnalată inițial ca fiind crescută, valorile absolute medii fiind comparabile în ambele loturi. La medicația de 6 luni a fost constatată tendința de reducere a acestui indice în ambele loturi paralel: în lotul I cu (-9,3%) (de la 0,54±0,08 la 0,49±0,06) (p<0,01) și (-14,5%) (de la 0,55±0,12 la 0,47±0,06) (p<0,001) în lotul II (Tabelul 3). Normalizarea s-a semnalat la 20 (45,5%) și la 31 (57,4%) în loturile I și II respectiv.

Medicația de 6 luni a avut drept consecință determinarea tipului de remodelare concentrică la 61,4% și 53,7%; ventriculul stâng a avut aspect normal la 18,2% și la 35,2%; hipertrofie concentrică la 20,5% și la 11,1% pacienți în loturile I și II respectiv (p<0,05). Hipertrofia excentrică nu a fost depistată (Tabelul 4).

La medicația antihipertensivă combinată de 6 luni a fost atestată o ameliorare vizibilă a tipurilor de hipertrofie, trecându-se din categoria cu pronostic mai prost (hipertrofia concentrică și excentrică) în categoria cu pronostic mai favorabil (remodelarea concentrică și ventricul stâng cu aspect normal).

Efectuarea analizei corelative între indicii masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) și valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice medii de zi/noapte, 24 ore a relevat un raport înalt-mediu (>0,5) în următoarele situații: IMMVS și tensiunea arterială sistolică medie 24 ore (TAS medie/24ore) (0,55) (p<0,0001); IMMVS și tensiunea arterială sistolică medie zi (TAS medie/zi) (0,52) (p<0,0001); IMMVS și tensiunea arterială sistolică medie noapte (TAS medie/noapte) (0,50) (p<0,0001); IMMVS și

Tabelul 3

Evoluția hipertrofiei miocardului VS și a indicelui masei miocardului VS pe parcursul supravegherii (M±m)

Variabilă[	Inițial	6 luni
SIV (mm)	14,8±0,2	13,0±0,2*** -11,8%
		I
II	15,4±0,2	13,7±0,3*** -11,6%
		II
PP (mm)	13,7±0,2	12,4±0,3*** -9,9%
		I
II	13,6±0,3	11,8±0,2*** -12,6%
		II
IMMVS (g/m <sup>2</sup> )	156,7±26,3	84,2±16,6*** -46,3%
		I
II	155,6±37,2	74,6±13,3*** -52,3%
		II
GRPPVS	0,54±0,08	0,49±0,06** -9,3%
		I
II	0,55±0,12	0,47±0,06*** -14,5%
		II

SIV, mm – septul interventricular, milimetri  
PP, mm – peretele posterior al ventriculului stâng, milimetri  
IMMVS, g/m<sup>2</sup> – indicii masei miocardului ventriculului stâng, gram/metru pătrat  
GRPPVS – grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng  
\*\* - p<0,01 comparativ cu inițial  
\*\*\* - p<0,001 comparativ cu inițial

Tabelul 4

Tipurile de remodelare a miocardului ventriculului stâng la medicația de 6 luni

Variabilă	Lotul I (%) Amlodipin	Lotul II (%) Timolol	P
Remodelare concentrică	27 (61,4%)	29 (53,7%)	> 0,05
Hipertrofie ventriculară concentrică	9 (20,5%)	6 (11,1%)	> 0,05
Hipertrofie ventriculară excentrică	0 (0%)	0 (0%)	-
Ventriculul stâng cu aspect normal	8 (18,2%)	19 (35,2%)	< 0,05

tensiunea arterială diastolică medie noapte (TAD medie/noapte) (0,48) (p<0,0001).

Analiza corelațională între GRPPVS și valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice medii de zi, 24 ore a relevat o corelare medie (>0,3) în următoarele situații: GRPPVS și TAS medie/24ore (0,33) (p<0,0001); GRPPVS și TAS medie/zi (0,32) (p<0,0001); GRPPVS și TAS medie/noapte (0,34) (p<0,0001).

Discuții

Hipertrofia ventriculară stângă reprezintă un proces maladaptiv. Deși, inițial, îngroșarea peretelui ventricular are rolul să compenseze creșterea postsarcinii, în cele din urmă, mecanismul de adaptare este depășit și apar disfuncția contractilă a miocitelor și fibroza interstițială și perivasculară (10). O scădere a umplerii ventriculare, observată la pacienții cu HVS, este determinată de scăderea

compliancei ventriculului stâng. Aceste modificări structurale, localizate mai ales la nivelul straturilor miocardice, situate în zona subendocardică, preced și însoțesc tranziția de la hipertrofie ventriculară stângă compensată la insuficiență cardiacă [11].

Odată diagnosticată cardiopatia hipertensivă în stadiile precoce, principalele ei mecanisme pot fi atacate prin medicamente specifice. Regresiunea HVS a fost demonstrată în câteva studii prospective. A. Klingbeil și coautorii au consemnat că la administrarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II s-a redus IMMVS cu 13%, a antagoniștilor canalelor de calciu – cu 11%, a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei II – cu 10%, a diureticelor – cu 8%, a beta-adrenoblocantelor – cu 6% [12]. Studiul LIVE aduce argumente în favoarea superiorității diureticului Indapamid versus IEC – Enalapril după 12 luni [13]. Studiile ELLVERA [14], PRESERVE [15] și FOAM [16] au relevat o regresie egală la IEC (Lisinopril, Enalapril, Fosinopril) și la antagoniști de calciu (Amlodipin, Nifedipin). Studiul ELSA a raportat regresie egală după un an cu un antagonist de calciu – Lacidipin și un beta-blocant – Atenolol (17).

Utilizarea beta-adrenoblocantelor în HTA se datorează următoarelor mecanisme de acțiune: micșorarea debitului cardiac și eliberarea de renină și de catecolamine, reducerea hipertrofiei VS prin ameliorarea fazei de umplere diastolică.

În cadrul HTA, în terapia antihipertensivă de lungă durată sunt binevenite și beta-adrenoblocantele nonselective. Unul dintre cele mai puțin studiate adrenoblocante nonselective în cazul prezentei HVS este Timololul.

Timololul este un beta-adrenoblocant nonselectiv, fără activitate simpatomimetică intrinsecă, având efect membranostabilizator. Debutul acțiunii după administrare perorală -30 min, punctul culminant al acțiunii – 1-2 ore, durata acțiunii 24 de ore. Biodisponibilitatea la administrare perorală este de circa 50%, regimul alimentar nu o influențează. Timololul posedă proprietăți lipofile. Prin proprietățile lipofile s-a demonstrat eficiența pentru reducerea morții subite postinfarct [18].

Amlodipina, un blocant al canalelor de calciu din grupa dihidropiridinelor de clasa III, are un profil farmacodinamic, ce permite administrarea în doză zilnică, unică și lipsită de efectele adverse secundare stimulării simpatică (caracteristice dihidropiridinelor de generațiile I și II).

Efectul important al medicației asupra gradului de hipertrofie al ventriculului stâng la pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular înalt a fost atestat și în studiul nostru la utilizarea remediilor Timolol și Amlodipin. Medicația neîntreruptă pe parcursul a 6 luni s-a soldat cu o reducere importantă a IMMVS în ambele loturi: - 46,3% în lotul I și -52,3% în lotul II ( $p>0,05$ ), ca și GRPPVS: -9,3% în lotul I și -14,5% în lotul II ( $p>0,05$ ).

Se cere menționat și faptul că pentru controlul adecvat al tensiunii arteriale, după datele studiilor clinice mari randomizate, în 45-93% este necesară terapia antihipertensivă combinată [1].

Acest lucru a fost demonstrat și în studiul nostru, medicația triplă fiind eficientă chiar în doze medii, fapt important care contribuie la amplificarea compliancei pacientului la tratament și care minimizează efectele adverse.

### Concluzii:

1. Hipertrofia concentrică este cea mai frecventă formă de adaptare a miocardului ventriculului stâng la suprasolicitare cu presiune, fiind diagnosticată în 83,2% cazuri. Remodelarea concentrică se atestă în 10% cazuri și, rar, – hipertrofia excentrică – în 5% cazuri.

2. Regresiunea hipertrofiei ventriculului stâng s-a produs la administrarea ambelor remedii, însă efectul a fost evident mai important în cazul asocierii cu includere a beta-adrenoblocantului Timolol.
3. Indicele masei miocardului ventriculului stâng s-a redus autentic cu 46,3% la administrarea Amlodipinei și 52,3% la Timolol.
4. Nu au fost înregistrate reacții adverse sau alt gen de complicații care ar fi impus suspendarea medicației la administrarea ambelor remedii.

### Bibliografie

1. Guidelines Committee. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
3. Levy D., Anderson K., Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108: 7-13.
4. Lorell H.B., Carabello A.B. Left Ventricular Hypertrophy. Pathogenesis, Detection, and Prognosis. *Circulation*. 2000; 102:470-479.
5. Savage D.D., Drayer J.L., Henry W.L. et al. Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation*. 1979.59:623-632.
6. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 332:1561-1566.
7. Liao Y., Cooper R.S., Mensah G.A. et al. Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. *Circulation*. 1995;92:805-810.
8. 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; 16:11:Pt 1:895-899.
9. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57:450-458.
10. Lip GYH, Felmeden DC, Li-Saw-Hee FL, Beevers DC. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive "cardiomyopathy"? *Eur Heart J* 2000; 21: 1653-65.
11. Pearlman ES, Weber KT, Janicki JS, Pietra G, Fishman H. Muscle fiber orientation and connective tissue content in the hypertrophied human heart. *Lab Invest* 1982; 46: 158-64.
12. Klingbeil A.U., 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: 1: 41-46.
13. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F., Dubourg O., Gueret P., Karpov Y., et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18: 1465-1475. RT
14. Trepstra W.L., May J.F., Smit A.J., de Graeff P.A., Havinga TK, van der Veer E. et al. Long-term effects of amlodipine and losinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19:303-309. RT
15. Devereux R.B., Palmieri V., Sharpe N., De Quattro V., Bella J.N., de Simone G., et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104:1248-1254. RT
16. Zanchetti A., Ruijlope L.M., Cuspidi C., Macca G., Verschuren J., Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study (abstract). *J Hypertens* 2001; 19 (suppl 2): S92.RT
17. Agabiti Rosei E., Muiesan M.L., Trimarco B., Reid J., Salvetti A., Hennig M., Zanchetti A. Changes of LV mass and ABPM during long-term antihypertensive treatment in ELSA (abstract). *J Hypertens* 2002; 20 (suppl 4):S4.RT
18. Ake Hjalmarson M.D., PhD—Effect of Beta Blockade on Sudden Cardiac Death During Acute Myocardial Infarction and the Postinfarction Period. *Am J Cardiol.*, vol.80, suppl.2, 1997 p.351-391.