

WOJCIECH KOSMALA, ADAM SPRING, MONIKA PRZEWŁOCKA-KOSMALA

## Left Ventricular Hypertrophy – Pathophysiology, Prognostic Significance, Treatment

### Przerost mięśnia sercowego – patofizjologia, znaczenie prognostyczne, leczenie

Katedra i Klinika Kardiologii AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

Przerost mięśnia sercowego może być patologicznym następstwem różnych stanów klinicznych, takich jak: nadciśnienie tętnicze, zwężenie zastawki aortalnej, cukrzyca, otyłość, zawał mięśnia sercowego. Wystąpienie przerostu mięśnia sercowego wiąże się z niekorzystnym rokowaniem w postaci kilkakrotnego wzrostu ryzyka zgonu oraz powikłań sercowo-naczyniowych. Ze względu na to, iż przerost mięśnia lewej komory serca jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka wystąpienia poważnych powikłań pochodzących z układu krążenia, w tym również nagłego zgonu z przyczyn arytmicznych, poznanie jego mechanizmów patogenetycznych oraz sposobów profilaktyki i terapii może być bardzo ważne dla poprawy rokowania u chorych dotkniętych tą patologią. W rozpoznawaniu przerostu największe znaczenie ma echokardiografia, choć istotne miejsce w dalszym ciągu zajmuje badanie elektrokardiograficzne. Z leków zmniejszających przerost mięśnia sercowego w nadciśnieniu tętniczym najlepsze wyniki uzyskano po zastosowaniu antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II, inhibitorów enzymu konwertującego, trochę gorsze po antagonistach wapnia, diuretykach i lekach blokujących receptory  $\beta$ . Zmniejszenie przerostu mięśnia sercowego, wiążące się z poprawą rokowania chorych, powinno być traktowane jako jeden z głównych celów terapeutycznych (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 1, 135–140*).

**Słowa kluczowe:** przerost mięśnia sercowego.

#### Abstract

Left ventricular hypertrophy is a pathological consequence of various clinical states such as: hypertension, aortic stenosis, diabetes, obesity, myocardial infarction. Finding of left ventricular hypertrophy indicates poor prognosis as several-fold increase in risk of death and serious cardiovascular complications. In diagnosis of LVH echocardiography has priority, although ECG is still very helpful. Among drugs diminishing LVH angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors are the most efficacious, calcium antagonists, diuretics and  $\beta$ -blockers are less potent. Reduction of LVH should be one of main therapeutic purposes in terms of improvement of prognosis (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 1, 135–140*).

**Key words:** left ventricular hypertrophy.

Przerost mięśnia sercowego jest to zwiększenie masy mięśnia sercowego powyżej wartości referencyjnych w odniesieniu do wielkości ciała pacjenta, a w szczególności powierzchni ciała [1]. Przerost mięśnia sercowego może rozwijać się u intensywnie trenujących sportowców w odpowiedzi na wysiłek, może być również patologicznym następstwem różnych stanów klinicznych, takich jak: nadciśnienie tętnicze, zwężenie lewego ujścia tętniczego, cukrzyca, otyłość, zawał mięśnia sercowego.

Ze względu na to, iż przerost mięśnia lewej komory serca jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia poważnych powikłań pochodzących z układu krążenia, w tym również nagłego zgonu z przyczyn arytmicznych, poznanie jego mechanizmów patogenetycznych oraz sposobów profilaktyki i terapii może mieć bardzo ważne znaczenie dla poprawy rokowania u chorych dotkniętych tą patologią [2, 3].

## Patomechanizm

Pierwszym bodźcem inicjującym proces przerostu mięśnia sercowego jest wzrost obciążenia mechanicznego przypadającego na jednostkę przekroju poprzecznego miocytu. W wyniku uruchomienia złożonych mechanizmów pośredniczących dochodzi do wzrostu masy kardiomiocytów (hipertrofia), wzrostu ich liczby (hiperplazja) oraz zmiany ich fenotypu [4-7]. Informacja o zwiększonym obciążeniu lewej komory powoduje zmianę ekspresji wielu genów, co nasila m.in. syntezę nowych sarkomerów ze wzrostem pola przekroju kardiomiocytów i spadkiem obciążenia na jednostkę powierzchni. Wskutek tego mięsień sercowy jest w stanie wytwarzać większą siłę w odpowiedzi na wzrost zapotrzebowania, ale odbywa się to kosztem zwiększenia wydatku energetycznego. W celu niedopuszczenia do powstania ujemnego bilansu zużycia tlenu jest konieczne zmniejszenie szybkości narastania siły skurczu mięśnia sercowego przez zmianę ilości i właściwości różnych białek kardiomiocytów, w tym białek kurczliwych. Następuje to przez uruchomienie odpowiedniego programu w obrębie genomu komórek mięśnia sercowego, powodującego regresję fenotypu do wariantu płodowego [5]. Bodźce mechaniczne, powodujące rozciąganie kardiomiocytów indukują transkrypcję tzw. genów pierwszego rzutu (*immediate early genes*): *c-fos*, *c-jun*, *c-myc*, *Egr-1* z następową zmianą ekspresji innych genów, prowadzącą do uwstecznienia fenotypu [4, 5]. Bardzo wcześnie dochodzi do odhamowania syntezy ANP w mięśniu komór serca. Zmienia się synteza elementów białek kurczliwych sarkomeru, zwiększa się zawartość  $\alpha$ -aktyny i ciężkich łańcuchów  $\beta$ -miozyny, a spada łańcuchów ciężkich  $\beta$ -miozyny. Jest to typowa reakcja adaptacyjna w stosunku do nowych warunków, gdyż przesunięcie równowagi na korzyść  $\beta$ -miozyny powoduje wolniejszy skurcz mięśnia sercowego, a więc mniejsze zużycie tlenu [8]. Zmieniona ekspresja genów znajduje również swój wyraz w odniesieniu do białek podporowych. Zmiana struktury titiny powoduje zmniejszenie podatności sarkomerów, co jest jednym z elementów dołączającej się dysfunkcji rozkurczowej lewej komory [9]. Do zmian przystosowawczych należy również zaliczyć zmniejszenie ekspresji Ca-ATPazy siateczki sarkoplazmatycznej oraz fosforylacji fosfolambamu z towarzyszącym spadkiem szybkości skurczu i rozkurczu, a także zaburzenia refosforylacji ADP, spowalniające aktywny proces rozkurczu [8].

W zjawisku przerostu ważną rolę odgrywają zmiany w podścielisku: fibroblasty są umiarkowanie pobudzone do wytwarzania nadmiernych ilości fizjologicznego kolagenu typu I i III z następo-

wym zgrubieniem siateczki kolagenowej oplatającej kardiomiocyty i spadkiem podatności mięśnia sercowego. W zaawansowanym przeroście, gdy pojawiają się objawy niewydolności serca, zostaje uruchomiona synteza mało opornego na rozciąganie i podatnego na trwałe odkształcenie kolagenu patologicznego typu II, IV i V. Oprócz występującego poprzednio zwłóknienia międzykomórkowego stwierdza się zwłóknienie reperacyjne z tworzeniem blizenek w miejscu ginących miocytów oraz odnaczyniowe z rozrostem tkanki łącznej w zewnętrznej warstwie naczyń wieńcowych [10]. Ważną rolę w przekazywaniu sygnałów mechanicznych między cytoszkieletem miocytów a podścieliskiem odgrywają białka integryny, a zwłaszcza ich podtyp  $\beta$ -3 [10].

W przeroście mięśnia sercowego uczestniczą czynniki endo-, para- i autokrynne syntezowane w kardiomiocytach, fibroblastach i komórkach naczyń wieńcowych. Kluczową rolę w tych zjawiskach odgrywa układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), a w szczególności angiotensyna II (AT-II). Wykazano wzajemne zaszczepianie się i uzupełnianie reakcji mięśnia sercowego na bodźce mechaniczne i na AT-II. Podobnie jak rozciąganie mięśnia sercowego, AT-II aktywuje geny pierwszego rzutu, pobudza syntezę białek i DNA, nasila wytwarzanie kolagenu w fibroblastach oraz zmniejsza degradację kolagenu przez wzrost syntezy inhibitora metaloproteinazy-1 – TIMP-1 [11]. Wykazano również, że AT-II inicjuje syntezę patologicznego kolagenu i jest czynnikiem indukującym apoptozę w stadium przerostu z dekompensacją krążenia [8, 12]. Z drugiej strony potwierdzono, że bodźce mechaniczne bezpośrednio aktywują układ RAA w kardiomiocytach i fibroblastach. Stopień przerostu mięśnia sercowego jest związany z polimorfizmem genu enzymu konwertującego. Homozygoty typu DD charakteryzują się zwiększonym tworzeniem AT-II i większą skłonnością do rozwoju przerostu mięśnia sercowego [12]. AT-II aktywuje również syntezę transformującego czynnika wzrostowego TGF- $\beta$ 1, który nasila rozplem podścieliska, a także jest odpowiedzialny za zmiany fenotypu komórek [4, 13]. AT-II może nasilać przerost mięśnia sercowego również pośrednio drogą pobudzania syntezy i uwalniania aldosteronu, noradrenaliny i endoteliny-1 [14]. Aldosteron, działając na swój receptor w fibroblastach, zwiększa ekspresję genu odpowiedzialnego za syntezę kolagenu [15].

Synergistyczne w znacznej mierze działanie z AT-II wykazuje zarówno w odniesieniu do kardiomiocytów, jak i fibroblastów endotelina-1, która działa przez szlak fosfoinozytolowy [15]. Z innych para- i endokrynnych czynników o potwierdzonym udziale w zjawisku przerostu mięs-

nia sercowego należy wymienić insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF), płytkowopochodny czynnik wzrostu (PDGF), insulinę i hormon wzrostu [14, 15]. W okresie powstającej niewydolności serca istotną rolę w progresji niekorzystnych przemian w zakresie przerosniętego mięśnia sercowego odgrywa TNF- $\alpha$  oraz układ interleukin.

Znaczenie wzmoczonej aktywności układu współczulnego w rozwoju przerostu mięśnia sercowego w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym nie jest jednoznacznie ustalone. Niewątpliwy stymulujący wpływ wlewów noradrenaliny na wzrost masy mięśnia sercowego u zwierząt doświadczalnych, znaczny przerost mięśnia sercowego u osób z guzem chromochłonnym oraz niekorzystny wpływ leków hipotensyjnych, pobudzających układ współczulny, na masę mięśnia sercowego ewidentnie nakazuje jednak uwzględnienie tego czynnika w patogenezie niektórych form przerostu mięśnia sercowego [15]. Wzrost ekspresji  $G_{\alpha_s}$  – jednej z klas białek wiążących GTP uczestniczących w przekazywaniu sygnału z receptorów  $\beta_1$ -adrenergicznych, może prowadzić do przerostu, włóknienia i stopniowego pogorszenia funkcji mięśnia sercowego [16].

W patogenezie przerostu mięśnia sercowego uczestniczy również, będąca w fazie badań wstępnych, kalcyneuryna – fosfataza białkowa działająca na transkrypcyjne czynniki jądrowe aktywowanych komórek T (NFAT). W pracach doświadczalnych blokowanie aktywności kalcyneuryny powodowało hamowanie przerostu, nawet w przypadku utrzymującego się podwyższonego obciążenia lewej komory [17].

Czynnikami demograficznymi, przyczyniającymi się do przerostu mięśnia sercowego, są: wiek (stwierdzone u osób starszych wyższe wartości ciśnienia), wzrost impedancji aorty i utajone procesy zwyrodnieniowe, jak amyloidoza i hemochromatoza, płeć (częściej u mężczyzn) oraz rasa (częściej u czarnych) [15]. Stymulującymi przerost czynniki środowiskowymi są: zwiększone spożycie soli, które powodując wzrost objętości wewnątrznaczyniowej, a więc wzrost obciążenia wstępnego, prowadzi do wzrostu masy mięśnia sercowego niezależnie od wpływu na wysokość ciśnienia, a także nadużywanie alkoholu, które niekorzystnie działa, pobudzając układ współczulny [18].

Wspomniany poprzednio przerost fizjologiczny przybiera formę przerostu odśrodkowego u osób wykonujących wysiłki tlenowe, jak bieganie czy jazda na rowerze, lub koncentrycznego przy wysiłkach izometrycznych, jak podnoszenie ciężarów. Przerost fizjologiczny różni się od patologicznego prawidłową funkcją rozkurczową lewej komory, prawidłową rezerwą wieńcową, nieobec-

nością zaburzeń rytmu serca lub ewentualnie ustępowaniem ektopii komorowej podczas wysiłku.

## Rokowanie

Wystąpienie przerostu mięśnia sercowego wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Jak wynika z wielu badań, w tym z największej i najdłuższej trwającej obserwacji populacji Framingham, przerost mięśnia sercowego czterokrotnie zwiększa ryzyko zgonu, ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych 7–9 razy, a ryzyko nagłego zgonu 5–6 razy. Istotnie zwiększa się ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym choroby niedokrwiennej serca 3–4 razy, niewydolności serca 13–15 razy, udaru mózgu 6 razy, choroby tętnic obwodowych 2,7–5,3 razy [19, 20].

Wzrost ryzyka zgonu oraz powikłań sercowo-naczyniowych jest niezależny od tego, czy cechy przerostu stwierdza się w badaniu RTG, EKG czy w echokardiografii. Ujawnienie jednak elektrokardiograficznych cech przerostu mięśnia sercowego, zwłaszcza gdy towarzyszą im zaburzenia repolaryzacji, wiąże się z gorszym rokowaniem niż wykazanie cech przerostu jedynie w badaniu RTG: sześciokrotny wzrost ryzyka przy objawach elektrokardiograficznych wobec tylko dwukrotnego przy objawach radiologicznych. Echokardiograficznie rozpoznany wzrost masy mięśnia sercowego jest czulszym wskaźnikiem niż przerost rozpoznany na podstawie RTG i EKG i stanowi najlepszy wskaźnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [19]. Badanie echokardiograficzne i elektrokardiograficzne mogą się jednak uzupełniać. Jak wykazano, obie metody wykrywania przerostu niosą ze sobą niezależne, komplementarne informacje prognostyczne, w tym dotyczące śmiertelności i dlatego powinny być wykonywane u każdego chorego w celu pełnej oceny klinicznej [21].

## Diagnostyka

Radiologiczna diagnostyka przerostu mięśnia sercowego charakteryzuje się niską czułością i swoistością, z kolei elektrokardiograficzna wysoką swoistością, ale niską czułością. Wysoka czułość i swoistość w wykrywaniu przerostu charakteryzuje echokardiografię oraz rezonans magnetyczny. Badanie rezonansem magnetycznym jest coraz szerzej dostępne, ma jednak bardzo ograniczone zastosowanie z uwagi na wysoki koszt.

W elektrokardiograficznym rozpoznawaniu przerostu mięśnia sercowego stosuje się kryteria Sokołowa-Lyona ( $SV_1 + RV_{5-6} \geq 35$  mm), Corella ( $SV_3 + RaVL > 28$  mm) lub tzw. iloczyn Cornella

$(SV_3 + RaVL) \times \text{czas trwania zespołu QRS} > 244$ . Innymi cechami przerostu są: amplituda R w  $V_{5-6} > 27$  mm,  $RaVL \geq 12$  mm lub  $SV_{1-3} > 35$  mm, opóźnienie zwrotu ujemnego nad lewą komorą  $> 40$  ms. Przerostowi często towarzyszą cechy przeciążenia lewej komory w postaci obniżenia odcinka ST i inwersji załamek T w  $V_{4-6}$  [21].

Echokardiograficzna diagnostyka przerostu mięśnia sercowego opiera się na pomiarach grubości ścian lewej komory i jej wymiaru końcoworozkurczowego. Na podstawie tych danych za pomocą wzorów matematycznych liczy się masę lewej komory, którą następnie indeksuje się na  $m^2$  powierzchni ciała lub, rzadziej, na  $mb$  wzrostu i wyraża w formie wskaźnika masy lewej komory. Przerost mięśnia sercowego najczęściej rozpoznaje się przy wartościach wskaźnika masy lewej komory powyżej 131 lub 134  $g/m^2$  dla mężczyzn oraz 100 lub 110  $g/m^2$  dla kobiet.

Stwierdzany u osób z przerostem i odpowiedzialny za zwiększenie ryzyka nagłego zgonu wzrost częstości komorowych zaburzeń rytmu serca wiąże się ze zmienionymi właściwościami elektrofizjologicznymi przerośniętych kardiomiocytów, połączeń międzykomórkowych oraz obecnością włóknienia mięśnia sercowego, co prowadzi do różnej prędkości propagacji impulsów, wzrostu dyspersji odstępu QT, tworzenia się pobudzeń nawrotnych i późnych depolaryzacji następczych. Inne arytmogenne czynniki w przeroście mięśnia sercowego to: zwiększone napięcie ścian komory lewej, upośledzenie czynności lewej komory, aktywacja układu RAA, niedokrwienie spowodowane współistniejącą chorobą wieńcową, relatywnym niedoborem naczyń wieńcowych w stosunku do zwiększonej masy mięśniowej lub zmniejszeniem rezerwy wieńcowej. W przypadku przerostu rezerwa przepływu wieńcowego obniża się o 20–30%, a powodem tego jest zarówno wzrost rozmiarów kardiomiocytów i ich ucisk na naczynia oraz przerost komórek mięśni gładkich tętnic wieńcowych, jak i rozplam kolagenu w przestrzeni śródmiąższowej i w przydancie tętnic wieńcowych z następowym upośledzeniem ich rozkurczu. Zaburzenia perfuzji prowadzą do dalszego włóknienia i powstawania blizn, dysfunkcji rozkurczowej i skurczowej lewej komory.

W dobie echokardiografii dokonano ocen prognostycznego znaczenia nie tylko samego przerostu mięśnia sercowego, ale również geometrii lewej komory. Podział zaproponowany przez Ganau uwzględnia masę mięśnia sercowego oraz relatywną grubość ścian lewej komory w stosunku do jej średnicy i wyróżnia: prawidłową geometrię, koncentryczny *remodeling*, przerost ekscentryczny oraz koncentryczny [22]. W badaniu Framingham i w innych pracach wykazano, że największe ryzy-

ko powikłań sercowo-naczyniowych niesie koncentryczny przerost [23–26]. W badaniu Korena et al. 10-letnia śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosiła 1% dla prawidłowej geometrii, 6% dla koncentrycznego *remodelingu*, 10% dla ekscentrycznego przerostu i aż 24% dla koncentrycznego przerostu [25]. Równocześnie jednak stwierdzono, że to nie sama obecność koncentrycznego przerostu, ale największa masa mięśnia sercowego w tym typie geometrii lewej komory decyduje o najbardziej niekorzystnym rokowaniu [27].

## Leczenie

Zmniejszenie przerostu mięśnia sercowego w wyniku stosowanego leczenia poprawia rokowanie w chorobach układu sercowo-naczyniowego, a rezultat ten jest niezależny od zmian innych czynników ryzyka, w tym również samego obniżenia wartości ciśnienia tętniczego [28–31]. Spadek masy mięśnia sercowego można już osiągnąć wdrażając działania nefarmakologiczne. Stwierdzono regresję przerostu w odpowiedzi na zmniejszenie masy ciała i ograniczenie spożycia soli, a skutek ten był niezależny od zmian ciśnienia tętniczego [18, 32]. Regularne ćwiczenia fizyczne nie powodują zmniejszenia masy mięśnia sercowego, wywierają natomiast korzystny wpływ na zmiany geometrii lewej komory: z przerostu koncentrycznego na bardziej ekscentryczny [18].

Zmniejszenie masy mięśnia sercowego obserwowano w odniesieniu do większości leków hipotensyjnych, z wyjątkiem leków rozszerzających obwodowe naczynia tętnicze powodujących odruchowe pobudzenie układu współczulnego [33]. Przeprowadzono kilka metaanaliz w celu porównania wpływu leków hipotensyjnych na zmniejszanie się przerostu mięśnia sercowego. Ich wyniki były podobne i były w logicznej zgodzie z implikacjami płynącymi z przedstawionego powyżej patomechanizmu powstawania przerostu mięśnia sercowego i kluczowej w nim roli układu RAA. Najsilniej masę mięśnia sercowego zmniejszały leki z grupy antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II – o 8–18%, inhibitory enzymu konwertującego o 12–16,3%, antagoniści wapnia o 9–11%, leki blokujące receptory  $\beta$  o 5–9% oraz diuretyki o 7–7,7% [27, 30, 34–39]. Wykazano statystycznie znamienne różnice między efektem inhibitorów ACE a leków blokujących receptory  $\beta$  i diuretyków na korzyść tych pierwszych. Wszystkie leki hipotensyjne, poza diuretykami, zmniejszały głównie grubość ścian lewej komory, a diuretyki zmniejszały średnicę lewej komory. Wyjątek stanowi indapamid, który ma zarówno

właściwości diuretyczne, jak i naczyniorozszerzające i powoduje również zmniejszenie grubości ścian lewej komory. W oddzielnej metaanalizie doprowadził on do zmniejszenia masy mięśnia sercowego o 13,4% [40]. Większej skuteczności w zmniejszaniu przerostu mięśnia sercowego przez inhibitory enzymu konwertującego należy upatrywać w kompleksowych działaniach biologicznych tych leków, polegających na: zmniejszeniu stężenia tkankowej i osoczowej AT-II, obniżeniu aktywacji układu współczulnego, hamowaniu włóknienia, poprawie podatności dużych tętnic, zwiększeniu rezerwy wieńcowej, zwiększeniu stężenia bradykininy, poprawie funkcji śródbłona.

Pierwsze skutki korzystnego wpływu leków hipotensyjnych na regresję przerostu mięśnia sercowego można obserwować już po 4 tygodniach leczenia, a znamienne zmniejszenie masy mięśnia sercowego ujawnia się po 3–6 miesiącach terapii [15, 40]. Zmniejszenie przerostu mięśnia sercowego powinno być traktowane jako jeden z głównych celów terapeutycznych, który przyczynia się do zachowania lub poprawy czynności

skurczowej i rozkurczowej lewej komory, zmniejszenia występowania komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca i zwiększenia rezerwy wieńcowej. Jak dotychczas brak jest wiarygodnych badań bezpośrednio porównujących poszczególne leki hipotensyjne pod kątem poprawy rokowania w następstwie regresji przerostu mięśnia sercowego.

Ze względu na duży postęp, jaki dokonał się w poznawaniu molekularnych i genetycznych mechanizmów biorących udział w powstawaniu przerostu mięśnia sercowego, było możliwe rozpoczęcie wielokierunkowych badań eksperymentalnych nad lekami hamującymi przerost drogą ingerencji w wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji genów i syntezy białek strukturalnych miocytów [16].

Coraz lepsze poznanie złożonych mechanizmów patogenetycznych, leżących u podstaw przerostu mięśnia sercowego, daje nadzieję na opracowanie skutecznych i bezpiecznych farmakologicznych metod jego leczenia i prewencji, a co za tym idzie dalszego zmniejszania śmiertelności z przyczyn kardiologicznych.

## Piśmiennictwo

- [1] **Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N:** Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986, 57, 450–456.
- [2] **Izzo JL Jr, Gradman AH:** Mechanisms and management of hypertensive heart disease: from left ventricular hypertrophy to heart failure. *Med Clin North Am* 2004, 88, 1257–1271.
- [3] **Pokharel S, Sharma UC, Pinto YM:** Left ventricular hypertrophy: virtuous intentions, malign consequences. *Int J Biochem Cell Biol* 2003, 35, 802–806.
- [4] **Sadoshima J, Izumo S:** The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Ann Rev Physiol* 1997, 59, 551–571.
- [5] **Swynghedauw B:** Molecular mechanisms of cardiac remodeling. *Physiol Rev* 1999, 79, 215–262.
- [6] **Hannan RD, Jenkins A, Jenkins AK, Brandenburger Y:** Cardiac hypertrophy: a matter of translation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003, 30, 517–527.
- [7] **Lips DJ, deWindt LJ, van Kraaij DJ, Doevendans PA:** Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur Heart J* 2003, 24, 883–896.
- [8] **Lewartowski B:** Zmiany fenotypu komórkowego w przerostcie i niewydolności serca. *Kardiologia Pol* 2000, 53, 33–45.
- [9] **Collins JF, Pawloski-Dahm C, Davis MG, Ball N, Dorn GW 2<sup>nd</sup>, Walsh RA:** The role of cytoskeleton in left ventricular pressure overload hypertrophy and failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996, 628, 1435–1443.
- [10] **Boluyt MO, O'Neill L, Meredith AL, Bing OHL:** Alteration in cardiac gene expression during the transition from table hypertrophy to heart failure. Marked upregulation of genes encoding extracellular matrix components. *Circ Res* 1994, 75, 23–32.
- [11] **Danser A, Vankesteren C, Bax W:** Prorenin, renin, angiotensinogen, and angiotensin-converting enzyme in normal and failing human hearts: evidence for renin binding. *Circulation* 1997, 96, 220–226.
- [12] **Leri A, Claudio PP, Li Q, Wang X, Reiss K, Wang S, Malhotra A, Kajstura J, Anversa P:** Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decreases the Bcl-2-to-Bax protein ratio in the cell. *J Clin Invest* 1998, 101, 1326–1342.
- [13] **Cottone S, Vadala A, Vella MC, Nardi E, Mule G, Contorno A, Riccobene R, Cerasola G:** Changes of plasma endothelin and growth factor levels, and of left ventricular mass after chronic AT<sub>1</sub> receptor blockade in human hypertension. *Am J Hypertens* 1998, 11, 548–553.
- [14] **Karasek E, Witkowska M:** Czynniki neurohumoralne u chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne z przerostem mięśnia lewej komory i bez przerostu. *Pol Arch Med Wew* 2000, CIII, 23–33.
- [15] **Krzyszowski JM, Rorive G, Van Cauwenberge H:** Hypertension and left ventricular hypertrophy. *Acta Cardiol* 1996, 2, 143–154.
- [16] **Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA:** Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation* 2004, 109, 1580–1589.

- [17] **Molkentin JD, Lu J-R, Antos CL, Markham B, Richardson J, Robbins J, Grant SR, Olson EN:** A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell* 1998, 93, 215–228.
- [18] **Jennings G, Dart A, Meredith I, Korner P, Laufer E, Dewar E:** Effects of exercise and other non-pharmacological measures on blood pressure and cardiac hypertrophy: *J Cardiovasc Pharmacol* 1991, 17 (Suppl. 2), 70–74.
- [19] **Kannel WB:** Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J Hypertens* 1991, 9 (Suppl. 2), 3–9.
- [20] **Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP:** Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990, 332, 1561–1566.
- [21] **Sundstrom J, Lind L, Arnlov J, Zethelius B, Andren B, Lithell HO:** Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation* 2001, 103, 2346–2351.
- [22] **Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH:** Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992, 19, 1550–1558.
- [23] **Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Koenigsberg M:** Congestive heart failure, coronary events and atherothrombotic brain infarction in elderly blacks and whites with systemic hypertension and with and without echocardiographic and electrocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1991, 67, 295–299.
- [24] **Cooper RS, Simmons BE, Castaner A, Santhanam V, Ghali J, Mar M:** Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independent of ventricular function and number of coronary arteries severely narrowed. *Am J Cardiol* 1990, 65, 441–445.
- [25] **Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH:** Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991, 114, 345–352.
- [26] **de Simone G, Palmieri V:** Left ventricular hypertrophy in hypertension as a predictor of coronary events: relation to geometry. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002, 11, 215–220.
- [27] **Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C:** Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996, 78, 197–202.
- [28] **Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH:** Changes in left ventricular mass predict risk essential hypertension. *Circulation* 1990, 82 (Suppl. III), 20.
- [29] **Muesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E:** Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1996, 13, 1091–1095.
- [30] **Diez J, Gonzalez A, Lopez B, Ravassa S, Fortuno MA:** Effects of antihypertensive agents on the left ventricle: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001, 1, 263–279.
- [31] **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.
- [32] **Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH Jr, Neaton JD, Stamler J:** 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.
- [33] **Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A:** Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *JAMA* 1996, 275, 1507–1513.
- [34] **Cruickshank J, Lewes J, Moore EV, Dodd C:** Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992, 6, 85–90.
- [35] **Dahlof B, Pennert K, Hansson L:** Reversal of ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992, 5, 95–110.
- [36] **Schlaich MP, Schmieder RE:** Left ventricular hypertrophy and its regression: pathophysiology and therapeutic approach; focus on treatment by antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1999, 12, 1048–1052.
- [37] **Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE:** A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003, 115, 41–46.
- [38] **Diamond JA, Phillips RA:** Regression of left ventricular hypertrophy: are there preferred drugs? *Curr Hypertens Rep* 2003, 5, 368–371.
- [39] **Devereux R:** Therapeutic options in minimizing left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2000, 139, 9–14.
- [40] **Carey PA, Sheridan DJ, de Cordoue A, Guez D:** Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Cardiol* 1996, 22, 17b–19b.

### Adres do korespondencji:

Wojciech Kosmala  
Katedra i Klinika Kardiologii AM  
ul. Pasteura 4  
50-367 Wrocław  
e-mail: kosmw@kard.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 1.12.2004 r.  
Po recenzji: 21.07.2005 r.  
Zaakceptowano do druku: 21.10.2005 r.

Received: 1.12.2004  
Revised: 21.07.2005  
Accepted: 21.10.2005