

원발성 고혈압환자에서 Nicardipine에 의한 좌심실 질량의 변화

한일병원 내과

정내인 · 노승익 · 김명선 · 서두선 · 김은실
전배완 · 이재용 · 한승수 · 김광희

= Abstract =

Effect of Nicardipine on Left Ventricular Mass in Hypertensive Patients

Nae-In Jeong, M.D., Seung-Ik Rho, M.D., Myeong-Sun Kim, M.D.,
Du-Seon Seo, M.D., Eun-Sil Kim, M.D., Bae-Wan Jeon, M.D.,
Jae-Yong Lee, M.D., Kwang-Hoi Kim, M.D.

Department of Internal Medicine Han-Il General Hospital, Seoul, Korea

Background : Systemic hypertension produces varying degree of LVH which is associated with increased cardiovascular morbidity. Previous studies have documented regression of LVH with various antihypertensives including calcium channel blockers, except diuretics and vasodilators. Recently echocardiographic assessment of the change of left ventricular mass(LVM) after antihypertensive therapy have been reported to offer prognostic cardiovascular information. The aim of this echocardiographic study is determining the influence of nicardipine, a calcium channel blocker, on the change of LVM in patients with essential hypertension.

Methods : Left ventricular mass(LVM) and left ventricular mass index(LVMI) were measured by M-mode echocardiography in 15 patients with essential hypertension. Nicardipine, a calcium channel blocker, was administered for 6 months and two echocardiographies were done before and after administering, respectively.

Results : In the 15 patients treated for 6 months, systolic and diastolic pressure remained very significantly decreased compared with pressure before therapy(135 ± 15 mmHg vs 168 ± 26 mmHg, and 86 ± 7 mmHg vs 105 ± 16 mmHg, both $P < 0.01$). Concomitantly both LVM and LVMI decreased significantly(209 ± 49 g vs 235 ± 71 g, and 116 ± 6 g/m² vs 131 ± 38 g/m², both $P < 0.05$). And no change was noted in left ventricular cavity size, demonstrating that LVM reduction was due to regression of hypertrophy.

Conclusion : This study showed that nicardipine produced a significant decrease in blood pressure, LVM, and LVMI over the 6 months period. And large and longterm controlled studies are needed for the clarification of the association between nicardipine and regression of LVH in hypertensive patients.

KEY WORDS : Hypertension · Left ventricular mass · Nicardipine.

서 론

고혈압에 의한 좌심실 비대는 심부전과 함께 관상동맥질환, 뇌졸중, 급사 등의 심맥관계 합병증을 증가시키는 중요한 위험인자로 잘 알려져 있다^{1,2,3,4}. 근래에 들어서 좌심실 비대를 퇴행(regression)시키는 항고혈압제에 대한 연구가 활발하게 이루어져 그 결과로 ACE 길항제, 베타 차단제, 칼슘통로 차단제, 그리고 항교감신경 억제제가 좌심실 비대를 줄이는 것으로 알려져 있다⁵. 심초음파에 의한 좌심실 비대의 진단율은 심전도보다 7~10배 높아³ 좌심실 비대의 정도 및 심맥관계 합병증과의 상관관계 등을 규명하는데 있어서 중요한 방법이 되었다^{6,7,8}. Levy와 Casale등은 심초음파도를 통하여 산출된 좌심실 질량이 다른 심맥관계 질환의 위험인자들보다 예후에 더 많은 정보를 줄 뿐 아니라 좌심실 질량의 증가가 심맥관계 합병증을 예측하는 아주 중요한 인자임을 보고하였다^{9,10}. 국내에서는 홍과 김등이 베타차단제와 ACE 길항제에 의한 좌심실질량의 감소를 심초음파를 이용하여 보고한 바 있으나^{11,12} 이러한 약제와 더불어 비교적 많이 쓰이는 칼슘통로 차단제에 의한 좌심실 질량의 변화에 대한 문헌 보고가 없었다. 이에 저자들은 본태성 고혈압환자에서 칼슘차단제의 하나인 nifedipine^{13,14,15}을 6개월 투여한 후 좌심실질량의 변화를 심초음파를 이용하여 관찰하고 분석한 후 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1992년 3월 부터 6월 까지 한일병원 내과 외래를 방문한 남녀 원발성 고혈압 환자를 대상으로 한 후 종종 심부전증, 부정맥, 2개월 이내의 심근경색증, 뇌혈관 질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 신부전증, 간장질환, 약물알레르기가 있거나 혈압강하가 없었던 경우는 제외하였다. 그리고 고혈압의 약물 치료 수준을 수축기 혈압은 160mmHg이상, 이완기 혈압은 95mmHg 이상으로 하였다. 서방 칼슘통로 차단제인 Nifedipine-SR 40mg을 사용하여 1일 2회 분복 투여하였고 투여전과 투여한지 6개월후 각각 심초음파를 시행하였다(Table 1). 심초음파는 He-

wlett Packard model 77020A와 2.5MHz 변환기를 사용하였다. 기록은 환자를 양와위나 좌와위로 15~30도 정도 높힌 후 제 3 내지 5늑간강에서의 측정을 표준하였다. 심실중격두께, 좌심실내경, 좌심실후벽두께의 측정은 승모판의 건색이 나타나는 위치에서 심전도상 R파의 정점에 해당되는 곳에서 각 심내막의 echo를 포함시키지 않는 Penn 방식에 의해 구하였다. 좌심실질량은 Devereux와 Reichek의 방법중 아래와 같은 표준방식에 의해 구하였다⁶.

$$LVM = 1.04 \{ [LVID + PWT + IVST]^3 - [LVID]^3 \} - 13.6g$$

$$LVMI = LVM/BSA(g/m^2)$$

$$LVM = \text{Left ventricular mass}(g)$$

$$LVID = \text{Diastolic left ventricular internal dimension (mm)}$$

$$PWT = \text{Diastolic posterior wall thickness(mm)}$$

$$IVST = \text{Diastolic interventricular septal wall thickness(mm)}$$

$$BSA = \text{Body surface area}(m^2)$$

좌심실 비대는 좌심실 질량지수의 값이 남자인 경우 143g/m², 여자인 경우는 102g/m² 이상으로 구분하였다¹⁶. 모든 지표는 평균과 표준편차로 표시하였으며 자료검정은 Student's t-test를 이용하여 P value가 0.05 이하인 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

총 15명의 대상환자중 남자가 6명, 여자가 9명이었고 연령분포는 41~85세(평균 연령 57±11)였다. 환자가 가지고 있는 고혈압 외의 기저질환은 2예로서 1예는 당뇨병이었고 다른 1예는 아급성

Table 1. Summary of subjects

Number	15
Age (years)	57±11
Sex (M/F)	6 : 9
F/U Period (Month)	6
Dosage (mg)	80
Blood Pressure (mmHg)	
Systolic	168±26
Diastolic	105±16

All values are mean±standard deviation

갑상선염이었다. 투여전 좌심실 비대가 있었던 경우는 10예 였는데 남자가 3예 여자는 6예였다. 투여전의 수축기 혈압은 168mmHg였고 6개월 투여 후에는 135mmHg로 의미있게 감소하였고($P<0.01$), 이완기 혈압도 105mmHg에서 86mmHg로 역시 의미있게 감소하였다($P<0.01$)(Fig. 1). 좌심실 이완기말 내경은 49.2mm에서 49.0mm로 변화가 없었으며($P>0.05$), 좌심실후벽두께는 10.4mm에서 9.8mm로 감소는 하였으나 의미있는 변화는 아니었다($P>0.05$). 그러나 심실중격두께는 11.9mm에서 10.6mm로 의미있게 감소하였다($P<0.01$)(Table 2). 결과적으로 좌심실 질량은 투여전 235.8g에서 투여후 209.6g으로 의미있게 감소하였고($P<0.05$)(Fig. 2), 좌심실 질량지수도 131.5g/m²에서 116.0g/m²으로 의미있게 감소하였다($P<0.05$)(Fig. 3). 대부분의 예에서 특기할만한 부작용은 없었으며 심계항진을 호소한 경우가 1예, 그리고 경미한 두

통을 호소한 경우가 1예 있었다.

고 안

고혈압에 의한 좌심실 비대는 초기에는 좌심실 벽에 가해지는 과도한 후부하에 대한 심장의 구조적 적응(cardiac structural adaptation)으로 여겨졌었다^{18,19,20}. 그러나 후부하가 계속 증가하면서 이 보상기전은 더 이상 효과적이지 못하여 결국은 심부전을 야기한다고 되어있다¹). 그외에도 좌심실 비대는 심근허혈을 유발시키거나 악화시키는 것으로 알려져 있는데 이는 관상동맥 혈류 저장능(coronary vascular reserve)의 감소가 원인이 되는 것으로 알려져 있으며^{2,21} 특히 심근 경색환자에서는 좌심실 비대가 진행됨에 따라 수반되어야 할 관상동맥혈류의 증가가 상대적으로 떨어져 급사와 재경색이 좌심실 비대군에서 2배이상 증가한다는 보고도 있

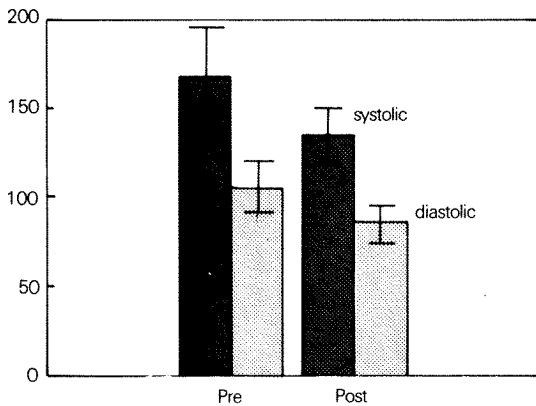


Fig. 1. Blood pressure(systolic and diastolic).

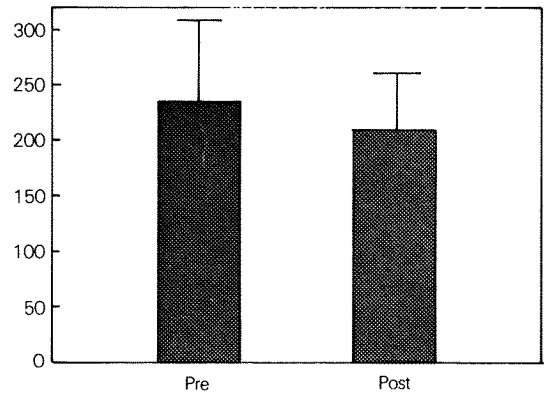


Fig. 2. Left ventricular mass.

Table 2. Blood Pressure and echocardiographic results

Contents	Before	After	P value
Systolic BP(mmHg)	168 ± 26	135 ± 15	<0.01
Diastolic BP(mmHg)	105 ± 16	86 ± 7	<0.01
LVIDd(mm)	49.2 ± 6.4	49 ± 5	>0.05
PWT(mm)	10.4 ± 1.9	9.8 ± 2.0	>0.01
IVST(mm)	11.9 ± 2.1	10.6 ± 1.3	<0.05
LVM(g)	235.8 ± 71.5	209.6 ± 49.4	<0.01
LVMI(g/m ²)	131.5 ± 38.0	116.2 ± 6.3	<0.05

PWT : Diastolic posterior wall thickness

IVST : Diastolic interventricular septal wall thickness

All values are mean ± standard deviation

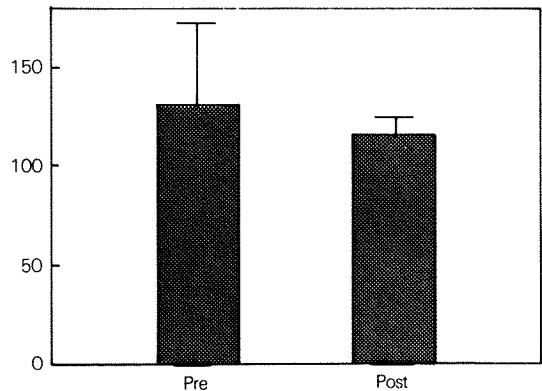


Fig. 3. Left ventricular mass index(LVMI).

다²²⁾. 또한 심실 부정맥의 발생이 좌심실 비대군에서 월등히 높음이 보고되고 있다^{23,24)}. Framingham연구에서 보면 좌심실 비대환자군에서 급사의 유병율이 높은 이유를 좌심실 비대에서 빈발하는 것으로 되어 있는 심실기외수축 및 심실성 빈맥으로 추정하고 있으나¹⁹⁾ 직접적인 상관관계가 있다고 한 논문은 아직 없다. 그외에도 Arnow등은 좌심실의 질량이 정상보다 높은 경우 동맥경화성 뇌경색과 새로운 관상동맥질환이 더 빈발함을 보고하고 있다²⁵⁾. Cooper등은 최근의 한 연구에서 심장혈관 조영술상 확인된 관상동맥의 협착의 정도 및 좌심실 기능들과 무관하게 좌심실 비대가 있는 경우 사망률이 더 높음을 보여주고 있다²⁶⁾. 이러한 좌심실 비대는 혈압이 비교적 높게 그리고 오래 유지되어 왔던 경우에 더 빈발하는 것으로 되어있다¹⁶⁾. 또한 심전도에 의한 좌심실 비대가 심부전, 관상동맥질환, 급사의 강력한 독립인자로 보고되면서 심전도보다 좌심실 비대의 진단율이 높은 심초음파를 통하여 좌심실 비대와 심맥관계 합병증과의 상관관계를 규명하는 연구들이 계속 되어져 왔다^{9,18)}.

좌심실 비대가 과거에는 압력의 과부하에 의해서 야기된다고 주로 생각되어져 왔으나 혈압이 높지 않아도 좌심실 비대가 심한 경우도 있고 혈압이 높은 경우에도 좌심실 비대가 없거나 작은 경우도 있어²⁷⁾ 좌심실 비대에는 혈압외의 다른 인자가 관계되는 것으로 보고되고 있다. 이러한 인자들로는 angiotensin II²⁸⁾ α_1 과 β -adrenergic agonist²⁹⁾, 갑상선 호르몬³⁰⁾이 관계하는 것으로 잘 알려져 있고 그 외에도 염분섭취, 고인슐린혈증(hyperinsulinemia로 인슐린 저항증 및 내당증), 비만, 성장호르몬, 부갑상선 호르몬등도 확실한 기전은 알려져 있지 않지만 관계되어 있는 것으로 보고되고 있다^{31,32)}. 근래에 들어서 분자생물학적 연구가 발전하면서 아래의 가설이 좌심실 비대의 기전으로 유력하게 생각되어지고 있다. 맨 처음 개시신호(Initial signaling)인 좌심실의 신전(tension 또는 stretching), α_1 그리고 β -adrenergic agonist, 갑상선 호르몬 그리고 angiotensin II에 의해 심근세포내의 coupling mechanism이 가동되어 세포내 Na^+ , H^+ , cAMP, inositol phosphates, diacylglycerol, 그리고 중요한 protein kinase A와 C가 증가하게되고, 증가된 이 물질들에

의해 유전자 표현과정(gene expression)에서 수축단백질(contractile protein), atriopeptin, angiotensinogen ribosomal RNA, oncogene등의 유전자 표현이 증가하여 근섬유소(myosin)와 심근세포의 구조물들(myocardial cell architecture)을 증가시켜 심근 비대를 일으키며 이는 근육세포의 수가 증가하는 것이 아닌 근육세포내의 수축단백질이 증가하여 일어나는 것으로 되어 있다³³⁾. 항고혈압제로서 좌심실 비대를 감소시키는 약제로는 ACE 길항제³⁴⁾, 칼슘통로 차단제^{35,36,37,38,39)}, 베타 차단제^{40,41)}, α_1 -항교감신경억제제⁴²⁾가 널리 알려져 있고 이노제와 hydralazine, minoxidil과 같은 혈관확장제는 이러한 효과가 없는 것으로 알려져 있는데 이는 혈압의 감소로 인한 혈장량의 증가와 renin-angiotensin-aldosterone계 및 교감신경계의 활성화에 의해 결과적으로 좌심실 비대를 증가시키거나 그대로인 것으로 알려져 있다^{43,44)}. 외국에 비해서 우리나라에서의 고혈압에 의한 좌심실 비대와 항고혈압제와의 관계에 대한 연구는 많지 않아서 홍과 김등이 ACE억제제와 베타 차단제에 의한 좌심실 질량의 감소를 보고한 이외에는 없었다^{11,12)}. 이에 저자들은 항고혈압제로서 비교적 많이 쓰이는 칼슘차단제와 좌심실 질량과의 관계에 대한 보고가 없어 칼슘차단제의 하나인 nifedipine을 6개월 투여하여 조사한 결과 좌심실질량은 투여전 235g에서 209g으로 11% 정도 감소하였고, 좌심실 질량지수도 131 g/m²에서 115g/m²로 12% 정도 감소하여 Dittrich등³⁷⁾의 보고와도 비슷한 결과를 보인다. 칼슘 차단제에 의한 좌심실 질량의 감소는 좌심실 내경의 감소보다 심실 중격두께나 좌심실 후벽두께의 감소에 의한 것으로 되어있는데 본 연구에서도 그와 유사한 결과를 보여주었고 다만 심실중격 두께의 감소가 좌심실 후벽두께의 감소보다 더 뚜렷하였다. 칼슘통로 차단제에 의한 좌심실 비대 감소의 기전은 혈압의 감소와 함께 다음의 몇가지 가설들이 비교적 설득력있게 받아들여지고 있다.

첫번째로는 항교감신경 억제작용이다. 강력한 agonist인 norepinephrine은 낮은 농도에서도 심근 비대를 일으키는 것으로 알려져 있는데⁴⁵⁾ 칼슘통로차단제는 α_1 과 β -adrenergic 수용체를 직접 차단하거나 그 수를 감소시켜 postganglionic norepinephrine의 유리를 억제하는^{46,47)} 한편, 분해효소인

catechol-O-methyl transferase를 활성화시켜 catecholamine의 분해를 촉진하는⁴⁸⁾ 것으로 보고되고 있다.

두번째는 혈액학적인 작용을 들 수 있는데 칼슘통로 차단제는 혈관 확장의 효과와 함께 염분 배설 및 이뇨제의 효과로 혈장량을 줄이는 것으로 알려져 있고⁴⁹⁾, 또한 칼슘의 축적에 의해 야기된 vascular tone의 장애를 바로잡아 큰 혈관들의 순응도(compliance)를 증가시켜 좌심실 기능의 호전과 후부하의 감소에 기여하는 것으로 되어 있다⁵⁰⁾.

세번째로는 renin-angiotensin-aldosterone계의 억제작용을 볼 수 있다. 신장에서 distal tubule로의 칼슘 운반(delivery)은 tubulo-glomerular feedback 작용을 유발 renin분비를 야기시키는데 칼슘통로 차단제는 이를 차단시켜 좌심실 비대의 강력한 유발인자인 angiotensin II의 유리를 막고⁵¹⁾, 또한 angiotensin II에 의한 aldosterone의 분비를 감소시켜 간접적인 염분배설작용을 하여 혈장량의 증가를 억제하는⁵²⁾ 것으로 되어 있다.

마지막으로는 심근세포와 좌심실의 구조에 대한 작용을 들 수 있겠다. 칼슘통로 차단제에 국한된 것은 아니지만 고혈압에서 혈압을 정상화한 경우 근 수축의 속도가 느리고 산소 소모량이 많은 근 섬유소(myosin)인 V_3 isomyosin이 줄어들고 그와 반대의 작용을 하는 V_1 isomyosin이 증가하여 심근수축력을 호전시키며⁵³⁾, 좌심실 비대의 퇴행과 함께 collagen의 양도 같이 감소시켜 좌심실 기능과 수축력에 호전을 가져온다고 보고되고 있다^{54,55)}. 칼슘통로 차단제에 의한 이러한 좌심실 질량의 감소는 치료 후 1개월에는 변화가 없다가 3~4개월부터 감소하는 것으로 되어 있다²⁸⁾. 근래에 들어서 고혈압에 의한 좌심실 비대와 심맥관계 합병증 사이에 상관관계가 있음은 물론이고 심맥관계 합병증의 새로운 하나의 위험인자로 여겨지고 있다. 일반적으로 좌심실 비대가 퇴행한 후 좌심실 기능은 악화되지 않은 것으로 되어 있으며 관상동맥혈류의 저장능에도 큰 변화는 오지 않는 것으로 되어 있다⁵⁶⁾. 또한 Koren등은 좌심실 비대가 있었던 군이 없었던 군보다 심맥관계 합병증이 더 적었다는 결과를 발표하면서 좌심실 비대의 감소가 고혈압의 중요한 치료 목표가 될 수 있음을 시사하고 있다^{57,58)}. 그러나 좌심실 비대가 심맥관계 합병증의 위

험인자인 것은 사실이지만 이를 줄이면 과연 합병증이 감소하는지, 또 얼마나 감소를 시켜야 할 것인지는 아직 연구중이다. 따라서 이에 대한 크고 장기간에 걸친 전향적인 연구들이 충분히 있고 검토된 후에야 결론이 날 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

고혈압에 의한 좌심실 비대는 심맥관계 합병증의 한 독립인자로 잘 알려져 있으며, 이러한 좌심실 비대를 줄이는 약제들로서는 ACE 길항제, 베타차단제, 항고감신경 억제제, 그리고 칼슘통로 차단제 등이 있고 이뇨제와 혈관확장제는 이러한 효과가 없는 것으로 알려져 있다. 항고혈압제 투여후 심초음파에 의한 좌심실 질량의 변화가 심맥관계 합병증을 예측하는 매우 유용한 검사로 알려져 있었다. 저자들은 원발성 고혈압 환자에서 칼슘통로 차단제의 하나인 nifedipine에 의한 좌심실 질량의 변화를 초음파를 통하여 측정 한 후 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

방 법 :

1992년 3월부터 6월 사이에 한일병원 내과외래를 방문한 15예의 원발성 고혈압 환자를 대상으로 nifedipine를 6개월 투여한 후 심초음파를 이용하여 좌심실 질량 및 좌심실 질량지수의 변화를 측정 하였다.

결 과 :

1) 투여전·후의 혈압은 수축기가 168 ± 26.6 mmHg에서 135 ± 15 mmHg로 ($P < 0.01$), 이완기가 105 ± 16.5 mmHg에서 86.0 ± 6.8 mmHg로 각각 의미 있게 감소하였다($P < 0.01$).

2) 좌심실내경(LVIDd)은 투여전·후 49.2 ± 6.4 mm와 49.0 ± 5.3 mm로 의미있는 변화가 없었으며 ($P > 0.05$), 좌심실후벽두께(PWT)도 104 ± 1.9 mm와 9.8 ± 2.0 mm로 의미있는 변화는 없었다($P > 0.05$).

3) 심실중격두께(IVST)는 투여전·후 11.9 ± 2.1 mm와 10.6 ± 1.3 mm로 의미있게 감소하였으며($P < 0.01$), 좌심실질량(LVM)또 235.8 ± 71.5 g와 209.6 ± 49.4 g로 역시 의미있게 감소하였다($P < 0.05$). 좌심실질량지수(LVMI)또 131.5 ± 38.0 g/m²에서 116.2

$\pm 6.3\text{g/m}^2$ 로 의미있게 감소하였다($P<0.05$).

결론:

고혈압 환자에서 칼슘통로 차단제의 하나인 nica-rdipine에 의해 혈압과 좌심실 질량, 좌심실 질량 지수는 감소될 것으로 여겨지며, 향후 이에 대한 장기간의 그리고 큰 전향적인 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

References

- 1) Kannel WB : *Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy*. *Am J Med* 1983 ; 75(suppl 3A) : 4-11
- 2) Messerli FH : *Clinical determinants and consequences of left ventricular hypertrophy. Proceedings of a symposium : Left ventricular hypertrophy in essential hypertension-Mechanisms and therapy*. *Am J Med* 1993 ; 75(suppl 3A) : 51-6
- 3) Kannel WB, Dannenberg AL, Levy D : *Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy*. *Am J Cardiol* 1987 ; 60 : 851-931
- 4) Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR : *Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease : The Framingham study*. *Ann Intern Med* 1970 ; 72 : 813-22
- 5) Motz W, Strauer BE : *Regression of structural cardiovascular changes by antihypertensive therapy*. *Hypertension* 1984 ; 6 : III33-III39
- 6) Derereux RB, Reichek N : *Echocardiographic determinants of left ventricular mass in man : Anatomic validation of the method*. *Circulation* 1977 ; 55 : 613-618
- 7) Devereux RB, Alouso DR, Lutas EM, et al : *Echocardiographic assesment of left ventricular hypertrophy : Comparison to necropsy findings*. *Am J cardiol* 1986 ; 57 : 450-8
- 8) Savage DD, Drayer JIM, Henry WL, et al : *Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertension subjects*. *Circulation*, 1979 ; 59 : 623-32
- 9) Levy D, Garrison RJ, et al : *Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study*. *N Eng J Med* 1990 ; 322 : 1561-6
- 10) Casale PN, Devereux RB, et al : *Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men*. *Ann Intern Med* 1986 ; 105 : 173-178
- 11) 홍임작 · 박석영 · 민현조 · 이경생 · 이영우 · 송창섭 : 고혈압 환자에서의 좌심실 질량에 대한 연구. *순환기* 21(4) : 706, 1991
- 12) 김광호 · 정상만 · 김향인 · 주용진 · 이영수 · 김기영 · 문인수 · 정시전 : 본태성 고혈압 환자에서 강압치료의 좌심실 질량에 대한 효과. *순환기* 22(5) : 831, 1992
- 13) 노영무 · 김영훈 · 안희권 · 심완주 · 유세화 · 서순규 : 심혈관성 합병증이 있는 본태성 고혈압에 대한 Nicardipine의 강압효과. *순환기* 16(2) : 271, 1986
- 14) 정명호 · 김승관 · 박상진 · 박종춘 · 강정채 · 박옥규 : Nicardipine의 강압효과에 관한 임상연구. *순환기* 16(4) : 543, 1986
- 15) Weinberger MH : *Calcium antagonists for the treatment of systemic hypertension*. *Am J Cardiol* ; 1992 : 69 : 13E-16E
- 16) Savage DD, Levy D, Dannenberg AL, et al : *Association of echocardiographic left ventricular mass with body size, blood pressure and physical activity (the Framingham study)*. *Am J Cardiol* ; 1990 : 65 : 371
- 17) Levy D, Strauer BE : *Regression of structural cardiovascular changes by antihypertensive therapy on hypertensive heart disease*. *Circulation* 1989 ; 80 (suppl IV) : IV145-IV150
- 18) Levy D, Plehn JF, Wolf PA, et al : *Left ventricular mass and risk of stroke in men*. *Circulation* 1987 ; 76(suppl IV) : IV-143 abstract
- 19) Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP : *Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy : The Framingham heart study*. *Am J Cardiol* 1987 ; 60 : 560-5
- 20) Grossman W, Cardiac hypertrophy : *Useful adaptation or pathologic process*. *Am J Med* 1980 : 69 : 576-84
- 21) Strauer BE : *Myocardial oxygen consumption in chronic heart disease : Role of wall stress, hypertrophy and coronary reserve*. *Am J Cardiol* 1979 ; 44 : 730-40
- 22) Boden WE, Kleiger RE, Schechtmann KB, Capone J, Schwartz DJ, Gibson RS : *Clinical significance and prognostic importance of left ventricular hypertrophy*

- rophy in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988 ; 62 : 1000-4
- 23) Mc Lenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ : *Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy*. *N Eng J Med* 1987 ; 317 : 787-92
 - 24) Kannel WB, Schatzkin A : *Sudden death : Lessons from subsets in population studies*. *J Am Coll Cardiol* 1985 ; 5(suppl) : 141B-149B
 - 25) Arnow WS, Koenigsberg M, Schwarz K : *Usefulness of echocardiographic left ventricular hypertrophy in predicting new coronary events and atherothrombotic brain infarction in patients over 62 years of age*. *Am J Cardiol* 1988 ; 61 : 1130-1132
 - 26) Cooper RS, Simmons BE, Castuner A, Sauthanam V, Ghall J, Mar M : *Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independent of ventricular function and the number of coronary arteries severely narrowed*. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : 441-5
 - 27) Culpepper WS : *Cardiac anatomy and function in juvenile hypertension : Current understanding and future concerns*. *Am J Med* 1983 ; 75(Suppl 3A) : 57-61
 - 28) Aceto JF, Baker KM : *[Sar¹] Angiotensin II receptor-mediated stimulation of protein synthesis in chick heart cells* *Am J Physiol* 1990 ; 258 : H806-H813
 - 29) Zierhut W, Zimmer HG : *Significance of myocardial α_1 and β -adrenergic receptors in catecholamine-induced cardiac hypertrophy*. *Circ Res* 1989 ; 65 : 1417-1425
 - 30) Parmacek MS, Magid NM, Lesch M, Decker RS, Samarel AM : *Cardiac protein synthesis and degradation during thyroxine-induced left ventricular hypertrophy*. *Am J Physiol* 1986 ; 251 : C727-736
 - 31) Phillip RA, Zimmerman S, Fangut DT, et al : *Left ventricular mass is related to insulin resistance in mild hypertension*(Abstract) *Am J Hypertens* 1991 ; 4 : 1A-2A
 - 32) Schmieder RE, Messerli FH : *Is the decrease in arterial pressure the sole factor for reduction of left ventricular hypertrophy ?* *Am J Med* 1992 ; 92(suppl 4B) : S28-S34
 - 33) Morgan HE, Baker KM : *Cardiac hypertrophy : Mechanical, neural, endocrine defence*. *Circulation* 199 ; 83 : 13-25
 - 34) Dunn FG, Digman W, Ventura HO, et al : *Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension*. *Am J Cardiol* 1984 ; 53 : 105-8
 - 35) Frishman WH, Skolnick AE, et al : *Effects of calcium entry blockade on hypertension-induced left ventricular hypertrophy*. *Circulation* 1989 ; 80(suppl IV) : IV151-IV161
 - 36) Schulman SP, Weiss JL, et al : *The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients*. *N Eng J Med* 1990 ; 322 : 1350-6
 - 37) Dittrich HC, Adler J, et al : *Effects of sustained-release nicardine on regression of LVH in systemic hypertension*. *Am J Cardiol* 1992 ; 69 : 1559-1564
 - 38) Grossman E, Oren S, et al : *Systemic and regional hemodynamic and humoral effects of nitrendipine in essential hypertension*. *Circulation* 1988 ; 78 : 1394-1400
 - 39) Gokce C, Oram A, et al : *Effects of nicardipine on left ventricular dimensions and hemodynamics in systemic hypertension*. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : 680-682
 - 40) Trimarco B, DeLuca N, Cuocola A, et al : *Beta-blockers and left ventricular hypertrophy in hypertension*. *Am Heart J* 1987 ; 114 : 975-83
 - 41) Vyssoulis GP, Karpanou EA, et al : *Regression of left ventricular hypertrophy in systemic hypertension with beta-blockers*. *Am J Cardiol* 1992 ; 70 : 1209-1211
 - 42) Fouad FM, Nakashima J, Tarazi RC, Salcedo EE : *Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with methyl dopa*. *Am J Cardiol* 1982 ; 49 : 795-801
 - 43) Leenen FH, Smith DL, Farkas RM, Reeves RA, Marquez-Julio A : *Vasodilators and regression of left ventricular hypertrophy. Hydralazine versus prazosin in hypertensive humans*. *Am J Med* 1987 ; 82 : 969-978
 - 44) Drayer JM, Gardin JM, Weber MA, Arnow WS : *Increases and decreases in ventricular septal thickness during diuretic therapy*. *Clin Pharmacol Therap* 1982 ; 32 : 283-88
 - 45) Laks MM, Morady F, Swon HJC : *Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog*. *Chest*

1973 ; 64 : 75-8

- 46) Hulthen UL, Bolli P, Amann FW, Kiowski W, Buhler FR : *Enhanced vasodilation in essential hypertension by calcium channel blocker with verapamil. Hypertension* 1982 ; 4 : 26-31
- 47) Leonetti G, Sala C, Biacchini C, Terzoli L, Zanchetti A : *Antihypertensive and renal effects of orally administered verapamil. Eur J Pharmacol* 1980 : 18 : 375-382
- 48) De Champlain J, Farley L, Cousineau D, van Ameringen MR : *Circulating catecholamine levels in human and experimental hypertension. Circ Res* 1976 ; 38 : 109-114
- 49) Fouad FM, Pedrinelli R, Abi-Samara F, et al : *Systemic and renal hemodynamics during treatment with nitrendipine(N) a new calcium entry blocker (CEB)(abstract). Circulation* 1982 : 66 : II107
- 50) Bouthier JD, De Luca N, Safar ME, Simon AC : *Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. Am Heart J* 1985 ; 109 : 1345-1352
- 51) Muller-Surr R, Gutsche HU, Schrek HJ : *Acute and reversible inhibition of tubuloglomerular feedback mediated afferent vasoconstriction by the calcium-antagonist, verapamil. Curr Prob Clin Biochem* 1976 ; 6 : 291-298
- 52) Milar JA, McLean K, Reid JL : *Calcium antagonists decrease adrenal and vascular responsiveness to angiotensin II(IIA) in normal man. Clin Sci* 1981 ; 61 : 65S-68S
- 53) Morano I, Gagelmann M, Amer A, Ganten U, Ruegg JC : *Myosin isoenzymes of vascular smooth and cardiac muscle in the spontaneously hypertensive and normotensive model and female rat : A comparative study. Circ Res* 1986 ; 59 : 456-462
- 54) Motz W, Ploeger M, Ringqwandl G, Goedel N, Garthoff B, Kazda S, Strauer BE : *Influence of nifedipine on ventricular function and myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. J cardiovasc Pharmacol* 1983 ; 5 : 55-61
- 55) Ruskoaho H, Savolainen ER : *Effects of longterm verapamil treatment on blood pressure, cardiac hypertrophy and collagen metabolism in spontaneously hypertensive rats. Cardiovasc Res* 1985 ; 19 : 355-362
- 56) Tarazi RC, Frohlich ED : *Is reversal of cardiac hypertrophy a desirable goal of antihypertensive therapy ? Circulation* 1990 : 82(suppl I) : I113-I117
- 57) Koren MJ, Savage DD, Casale PN, Laragh JH, Devereux RB : *Changes in left ventricular mass predict in essential hypertension(Abstract). Circulation* 1990 : 82(suppl III) : III29
- 58) Koren MJ, Ullin RJ, Laragh JH Devereux RB : *Reduction in left ventricular hypertrophy is associated with improved prognosis. Am J Hypertens* 1991 ; 4 : 1A-2A