

Bir Kalsiyum Antagonist! Olan Amlodipine'nin Ekokardiyografik Olarak Belirlenen Sol Ventrikül Kütlesi İle Sol Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonlarına Etkisi

ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF AMLODIPINE, A CALCIUM ANTAGONIST, ON THE LEFT VENTRICULAR MASS AND LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTIONS

Fehmi MERCANOĞLU*, Kamil ADALET**, Ercüment YILMAZ*, Elmas ORAK**,
Ayşen HELVACI*, Aytaç ÖNCÜL*, Güngör ERTEM***

* Uz.Dr.İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD,
** Doç.Dr.İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD.
*** Prof.Dr.İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, İSTANBUL

ÖZET

Çalışmanın amacı, hafif ya da orta derecede esansiyel hipertansiyon (EH) ve sol ventrikül (SV) hipertrofisi bulunan hastalarda amlodipinin etkilerini araştırmaktır. Materyell EH'lu 19 hasta (6 kadın, 13 erkek; ortalama 52±8.9 yıl) oluşturdu. Tüm hastalar çalışmayı tamamladı. Tek kör iki haftalık plasebo dönemi (PD)'ni takiben 5 mg/gün oral amlodipin başlandı, 6 hafta sonra diyastolik kan basıncı (DKB) hedef düzeyin (DKB < 90 mmHg) altına inmemiş ise doz 10mg/güne çıkıldı. 4., 6., 8., 10., 14., 18., 22. ve 26. haftalarda klinik vizitler; PD sonunda, 14. ve 26. haftalarda ekokardiyografik inceleme yapıldı. PD'de kan basıncı (KB)'nda anlamlı düşme olmadı. PD sonunda sistolik kan basıncı (SKB) 163±20 mmHg ve DKB 102±5.4 mmHg iken, 14. haftada sırasıyla 139±19 mmHg ($p<0.001$) ve 86±8 mmHg'ye ($p<0.001$) düştü. KB'daki bu düşüş çalışmanın sonuna kadar sebat etti. Çalışma süresince nabız dakika sayısında anlamlı değişiklik görülmedi. 19 hastanın onunda (%53) 5 mg/gün ve beşinde (%26) 10 mg/gün amlodipine ile DKB 90 mmHg'nin altına indi; buna göre başarı oranı % 79 olarak belirlendi. SV kas kitle indeksi (SVMI) PD sonunda 147±20 gm/m² iken, 14. haftada 129±20gm/m²'ye ($p<0.001$), 26. haftada 123±19 gm/m²'ye (14 ve 26. haftalardaki değerler için $p<0.05$) azaldı. Çalışma süresince sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunda da anlamlı düzelme görüldü; PD sonunda E/A 0.7±0.1 iken 14. haftada 0.8±0.1'ye ($p<0.01$), 26. haftada 0.9±0.2'ye yükseldi (14 ve 26. haftalardaki değerler için $p<0.001$). Ekokardiyografik olarak belirlenen SV ejeksiyon fraksiyonu ve kalp indeksinde istatistiki olarak anlamlı değişme olmadı.

Geliş Tarihi: 28.11.1994

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Fehmi MERCANOĞLU
İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD,
İSTANBUL

SUMMARY

The aim of this study was to assess the effects of amlodipine in patients with mild to moderate essential hypertension and left ventricular hypertrophy. Nineteen patients (6 female, 13 male; mean age 52±8.9 years) with essential hypertension were included in the study and all of them completed the study. Following the 2-week singleblind placebo phase, 5 mg of amlodipine once-daily was initiated. If blood pressure (BP) could not be reduced below the aimed level diastolic blood pressure (DBP <90 mmHg) after 6 weeks, the dose of amlodipine was increased to 10 mg once-daily. Clinical evaluation was performed at weeks 4, 6, 8, 10, 14, 18, 22 and 26 and echocardiography at the end of the placebo phase and at weeks 14 and 26. No significant reduction in blood pressure was recorded during the placebo period. While systolic and DBPs were 163±20 mmHg and 102±5.4 mmHg, respectively at the end of the placebo period, these values were reduced to 139±19 mmHg ($p<0.001$) and to 86±8, respectively at 14th week. This reduction in BP was maintained until the end of the study. No significant alteration was seen in the heart rate during the study period. DBP was reduced to < 90 mmHg in 10/19 patients (53%) with 5 mg once-daily and in 5/19 patients (26%) with 10 mg of amlodipine once-daily. Thus, a therapeutic success of 79% was achieved. Left ventricular mass index (L VMI) was 147±20gm/m² at the end of placebo phase, and it was decreased to 129±20 gm/m² at 14th week ($p<0.001$), and to 123±19 gm/m² at 26th week ($p<0.05$ between the values at 14 and 26th weeks). Also the left ventricular diastolic dysfunction improved significantly during the study. E/A ratio that was 0.7±0.1 at the end of placebo period had risen to 0.8±0.1 at 14th week ($p<0.01$), and to 0.9±0.2 at 26th week ($p<0.001$ between the values at 14th and 26th week). Echocardiography assesment did not show statistically significant changes in left ventricular ejection fraction and cardiac index.

Sonuç olarak, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda günde tek doz verilen amlodipinin etkin bir antihipertansif ilaç olduğu, SV diyastolik fonksiyonlarını düzelttiği ve SV hipertrofisini geriletmediği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, Amlodipine, Sol ventrikül hipertrofisi

T Klin Kardiyoloji 1995, 8:82-87

It is concluded that amlodipine given in a single daily dose is an effective antihypertensive agent in patients with essential hypertension, improving left ventricular diastolic function and reducing left ventricular hypertrophy.

Key Words: Essential hypertension, Amlodipine, Left ventricular hypertrophy

T Klin J Cardiol 1995, 8:82-87

Sistemik hipertansiyonun sol ventrikülde meydana getirdiği anatomik ve fonksiyonel değişiklikler, kardiyovasküler sistem ile ilgili başlıca morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. En önemli değişikliklerden biri olan sol ventrikül hipertrofisinin kardiyovasküler mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir (1-3). Diğer yandan hipertansif hastalarda sol ventrikül kompliansındaki azalmanın bir göstergesi olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarından bozulma ortaya çıkmakta, daha ileri dönemlerde ise sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalma bunu takip etmektedir. Antihipertansif tedavideki gelişmelerden önce sistemik arteriyel hipertansiyon kalp yetersizliğinin en yaygın sebebi olmuştur (4). Dolayısıyla etkili bir antihipertansif tedavide kan basıncının normotansif seviyelere düşürülmesinin yanında, kardiyak komplikasyonların önlenmesi ve geriletmesi de amaçlanmaktadır.

Birçok antihipertansif ilacın sol ventrikül hipertrofisini geriletmediği ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir. Bunların başında kalsiyum antagonistleri, beta blokerler ve angiotensin "converting" enzim inhibitörleri gelmektedir (5-10). Bu grup ilaçlar değişik mekanizmalarla etkili olmakta ve hemodinamik parametrelere etkileri de farklılık göstermektedir. Bu çalışmada bir dihidropiridin grubu kalsiyum antagonisti olan amlodipinin 6 aylık bir takip süresince sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarına etkilerinin ekokardiyografik inceleme ile araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYEL VE METOD

Hasta seçimi: Çalışmaya hafif ya da orta derecede (diyastolik kan basıncı 95-115 mmHg) esansiyel hipertansiyonu bulunan 21 ila 71 yaşları arasındaki hastalar alındı. Hastaların arter basınçları 5 dakikalık bir dinlenmeden sonra ikişer dakika ara ile iki kez, WHO ve ISH talimatlarına (11) göre ölçüldü ve bu değerlerin ortalamaları alındı.

Çalışmaya alınacak hastaların ekokardiyografik olarak belirlenen sol ventrikül kas kitle indekslerinin erkekler için 134 g/m², kadınlar için 110 g/m²'den fazla olması ve sol ventrikül diyastolik doluş akımlarının diyastolik disfonksiyonu göstermesi yani E dalgası akım hızının A dalgasından küçük olması öngörüldü. Ayrıca bütün hastalardan yazılı veya sözlü muvafakat alındı. Yukarıdaki şartları taşıyan 19 hasta (13 erkek, 6 kadın, yaş ortalaması 52±8.9) çalışmaya kabul edildi. Hamile veya emziren hastalar, 1 4-dihidropiridin sınıfı kalsiyum antagonistlerine karşı allerjik olanlar, sekonder hipertansiyonu bulunanlar ile ciddi hipertansiyonu (diyastolik kan basıncı > 115) olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca iskemik kalp hastalığı, hipertansiyona bağlı son organ hasarı, kalp yetersizliği, ciddi aritmi ve 1. dereceden daha ciddi AV bloku olan hastalar ile karaciğer fonksiyon bozukluğu olan ve sistemik vazokonstriksiyon ve/veya vazodilatasyona yol açan ilaçları kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

ÇALIŞMANIN PLANI

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|----------------------|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| VİZİT SAYISI | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| VİZİT ZAMANI (HAFTA) | 0 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 14 | 18 | 22 | 26 |
| MUVAFAKAT | X | | | | | | | | | | |
| ANAMNEZ | X | | | | | | | | | | |
| FİZİK MUAYENE | X | | | | | | | | | | |
| TA ve NDS | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| AĞIRLIK ÖLÇÜMÜ | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| EKG | | X | | | | | | | | | X |
| TELEKARDİYOĞRAFI | | X | | | | | | | | | |
| LABORATUAR | | X | | | | | | | | | X |
| EKOKARDİYOĞRAFI | | | X | | | | | X | | | X |
| TEDAVİ | PL | PL | AML | AML | AML | AML | AML | AML | AML | AML | AML |

TA: tansiyon arteriyel, NDS: nabız dakika sayısı, PL: plasebo. AML: amlodipine

Şekil 1. Çalışma planı

T Klin J Cardiol 1995, 8

Çalışma planı (Şekil 1): Çalışma ilk 2 haftası plasebo dönemi olmak üzere 26 haftalık takip süresini kapsamakta idi. Bu süre içinde hastalara toplam 11 ziyaret yapıldı; ilk 3 ziyaret birer hafta, sonraki 4 ziyaret ikişer hafta ve son 4 ziyaret dörder haftalık aralıklarla gerçekleştirildi, ilk ziyarette hastaların anamnezi alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Hastalara antihipertansif ilaçlar bırakıldıktan sonra 2 hafta süresince plasebo verildi; plasebo dönemi sonunda diyastolik arter basınçları 95-115 mmHg arasında bulunan ve çalışmanın diğer şartlarına uygun hastalara günde 5 mg amlodipin verildi. Altıncı haftanın sonunda otururken ölçülen diyastolik kan basıncı 90 mmHg'den yüksek bulunan hastaların amlodipin dozu günde 10 mg'a çıkarıldı. 2. ziyarette elektrokardiyografi (EKG), telekardiyografi, hemogram, idrar tahlili incelemeleri ile üre, kreatinin, elektrolitler, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz, LDH, bilirubin ve kan proteinlerini de kapsayan kan biyokimyası tayini yapıldı. EKG, hemogram, idrar tahlili ve kan biyokimyası incelemeleri 26. haftada (11. ziyaret) tekrarlandı. 3., 14. ve 26. haftalarda bütün hastaların ekokardiyografik incelemeleri yapıldı.

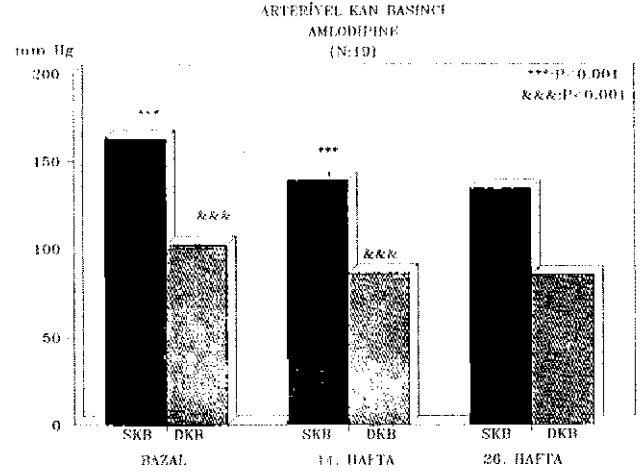
Ekokardiyografi: Ekokardiyogramlar ATL Ultramark VII marka ekokardiyografi cihazı ile ve 2.5 MHz'lik "continuous" ve "Doppler" kayıt özellikleri olan prob kullanılarak yapıldı. M-mode ve 2 boyutlu ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin bildirdiği kriterlerle belirtildi (12). Sol ventrikül volüm hesapları Teicholz ve arkadaşlarının önerdikleri formül (13) kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül kas kitlesinin belirlenmesinde Deveraux formülü (14) kullanıldı. Hastaların ekokardiyografik incelemeleri video kasete kaydedildi.

İstatistik: Veriler \pm standart sapma ile ifade edildi, istatistiksel karşılaştırmalar "student paired t-test" kullanılarak yapıldı, "p" değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

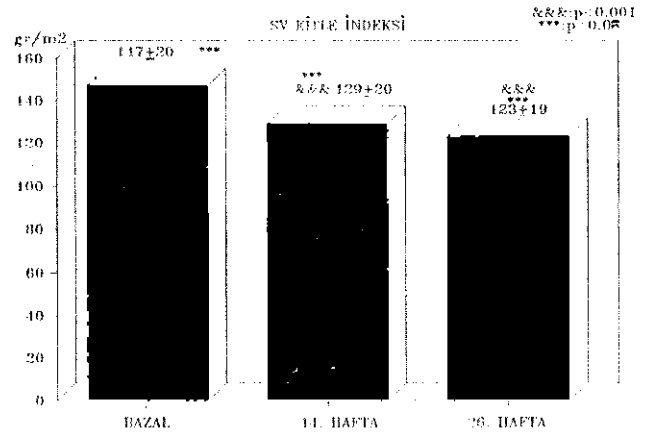
Arter basıncı ve nabız: Ondokuz hastanın tamamı çalışmayı tamamladı. Plasebo döneminin sonunda hastaların hiçbirinde kan basıncında anlamlı düşme tesbit edilmedi. Plasebo dönemi sonunda sistolik arter basıncı ortalaması 163 \pm 20 mmHg iken 14. hafta sonunda 139 \pm 19 mmHg'ya düştü; ortalama diyastolik kan basıncı ise 102 \pm 5.4 mmHg'den 86 \pm 8 mmHg'ya indi. Sistolik ve diyastolik arter basıncında sağlanan bu düşmeler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$) ve çalışmanın sonuna (26. hafta) kadar sebat etti (Şekil 2). Hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, 14. hafta sonunda 19 hastanın 10'unda (%53) 5 mg/gün ve 5'inde (%26) 10 mg/gün amlodipin dozuyla diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve altına düşürülebildiği görüldü. Buna göre antihipertansif tedavinin toplam başarısı %79 oldu.

Hastaların nabız dakika sayılarında çalışma boyunca anlamlı değişiklik görülmedi.



SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı

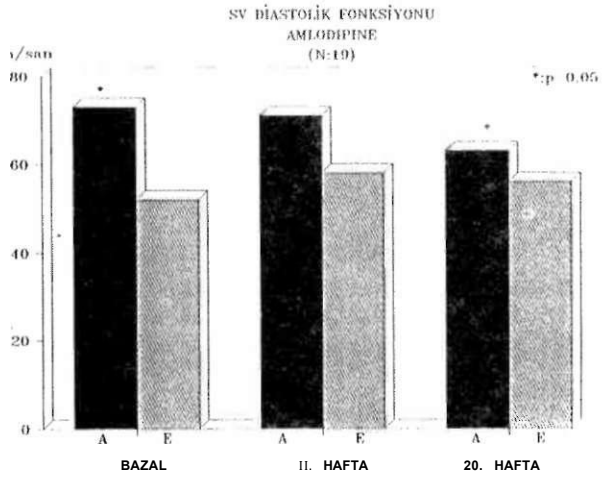
Şekil 2. Arteriyel kan basıncının bazal, 14 ve 26. haftalardaki değerleri.



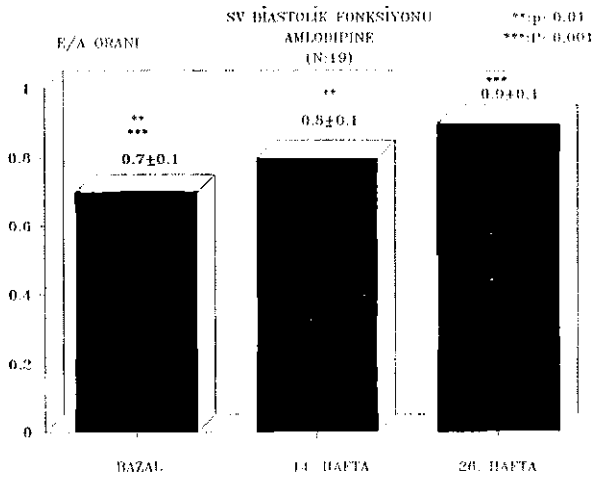
Şekil 3. Sol ventrikül kas kitle indeksinin bazal, 14. ve 26. haftalardaki değerleri.

Ekokardiyografik parametreler: ilaç öncesine ortalama sol ventrikül kas kitle indeksi 147 \pm 20 gr/m iken 14. hafta sonunda bu değer anlamlı ölçüde azalarak 129 \pm 20 gr/m² geriledi ($p < 0.001$). Sol ventrikül kas indeksindeki azalma daha az oranda olmak üzere 26. haftanın sonuna kadar sürdü (26. haftada 123 gr/m²; 14. ve 26. haftalar arasındaki değerler için $p < 0.05$) (Şekil 3).

Çalışma süresince sol ventrikül diyastolik fonksiyonunda da anlamlı düzelleme kaydedildi. Mitral erken doluş akımı hızında (E dalgası) istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir yükselme görülürken, A dalgası hızı 14. ve 26. haftalar arasında anlamlı olarak azaldı (sırasıyla 71 \pm 15.2 cm/san ve 63 \pm 16.9 cm/san; $p < 0.05$) (Şekil 4). Sonuçta sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun ifadesi olan E/A oranında başlangıç değerine (0.7 \pm 0.1) göre 14. ve 26. haftalarda anlamlı düzelmeler görüldü (sırasıyla 0.8 \pm 0.1 ve 0.9 \pm 0.2; $p < 0.01$ ve $p < 0.001$) (Şekil 5).



Şekil 4. A ve E dalgalarının bazal, 14. ve 26. haftalardaki değerleri.



Şekil 5. Çalışma süresince sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında görülen düzelleme.

Çalışma boyunca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kardiyak indeksinde anlamlı değişiklik olmadı (Tablo 1).

Diğer laboratuvar incelemeleri: Takip süresinin sonunda tesbit edilen sol ventrikül hipertrofindeki gerilemeye rağmen, hastaların yüzey EKG'lerinden ölçülen SV1 ve RV5 amplitüdlерinin toplamında başlangıç değerlerine göre anlamlı farklılık yoktu. Çalışmanın sonunda tekrarlanan hemogram ve kan biyokimyası değerlerinde başlangıç değerlerine göre herhangi bir anlamlı değişiklik tesbit edilmedi.

Yan etki: Yirmialtı haftalık takip süresinde hastalarda ilaca bağlı herhangi bir yan etki görülmedi.

TARTIŞMA

Bir dihidropiridin grubu kalsiyum antagonisti olan amlodipinin arteryel hipertansiyon tedavisindeki etkinliği daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (15-18). Çalışmamızda ortalama değerlere göre ifade edilirse; çalışma sonunda arter basıncının 163/102 mmHg'dan 134/85 mmHg'ya indiği görülmüştür. Hafif ve orta seviyedeki hipertansiyonlu hastalarda amlodipin ile yapılan bazı çalışmalarda %71 ile %95 arasında değişen başarı oranları verilmektedir (16-18). Çalışmamızda ise günde 5-10 mg amlodipin dozu ile hafif ve orta seviyedeki hipertansiyon hastalarının %79'unda diyastolik arter basıncı 90 mmHg ve altına düşürülebilmektedir.

Hipertansiyonun kalpteki en önemli komplikasyonlarından biri olan sol ventrikül hipertrofisi, kardiyak morbidite ve mortalite ile ilgili bağımsız bir risk faktördür (3). Sol ventrikül hipertrofisi sadece hemodinamik değişikliklere kompanseuar bir cevap olmanın ötesinde; nöro-hormonal, yaş ve genetik gibi birçok faktörün katkısıyla da gelişen bir süreçtir (19,20). Muhtemelen bu sebeple antihipertansiyon ilaçlarının sol ventrikül hipertrofisine etkileri değişiklik göstermektedir. Doğrudan damar düz kasına etkili vazodilatatörler ile periferik adrenerjik inhibitörlerin genellikle sol ventrikül kas kütlesini etkilemediği ya da artırdığı, buna karşılık betablokerler, ACE inhibitörleri ve kalsiyum antagonistlerinin değişen derecelerde sol ventrikül hipertrofisini geriletmediği bildirilmiştir (5,7-10,21,22).

Kalsiyum antagonistlerinden çoğunun sol ventrikül hipertrofisini geriletmediği gösterilmiştir (7,23-25). Amlodipin-

Tablo 1. Toplu olarak sonuçlar

| | Ptasebo | 14. hafta | p | 26. hafta | p |
|---------------------------|---------|-----------|--------|-----------|--------|
| DKB (mmHg) | 163±20 | 139±19 | 0.001 | 134±12 | AD |
| SKB (mmHg) | 102±5.4 | 86±8 | <0.001 | 85±7 | AD |
| NOS (/dak) | 80±7.2 | 81±4.8 | AD | 78±6.1 | AD |
| EF (%) | 68±9.1 | 67±7.5 | AD | 67±8.2 | AD |
| Ki (ml/L/m ²) | 3.4±0.9 | 3.3±0.6 | AD | 3.2±0.6 | AD |
| E (cm/san) | 52±14 | 58±12 | AD | 56±13.2 | AD |
| A (cm/san) | 73±18.8 | 71±15.2 | AD | 63±6.9 | <0.05 |
| E/A | 0.7±0.1 | 0.8±0.1 | <0.01 | 0.9±0.2 | <0.001 |
| SVMİ (gr/m ²) | 147±20 | 129±20 | <0.001 | 123±19 | <0.05 |

DKB: diastolik kan basıncı, SKB: sistolik kan basıncı, NOS: nabız dakika sayısı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, Ki: kalb indeksi, SVMİ: sol ventrikül kitle indeksi.

nin de sol ventrikül hipertrofisine olumlu etkisi klinik öncesi hayvan deneylerinde (26) ve insanlarda (27-29) bildirilmiştir. Bu etki başlıca sistemik vasküler direncin düşürülmesiyle ortaya çıkan sol ventrikül sistolik duvar geriliminin azalmasına bağlı olmakla beraber, muhtemelen hemodinamik değişikliklerden bağımsız bazı faktörlerin de katkısı sözkonusudur. Sol ventrikül hipertrofisinin gelişiminde önemli bir yeri olan sempatik aktivitenin (20) amlodipin ile artmaması, hatta azalma göstermesi (30) bu faktörlerden biri olabilir. Daha önceki çalışmalarda (27-29) amlodipinin sol ventrikül hipertrofisinde meydana getirdiği regresyon dereceleri, çalışmamızdaki değer (26. haftada başlangıç değerine göre LVMI'de %5.8 azalma) ile mukayese edilebilir düzeydedir. Yine bu çalışmalarda amlodipin tedavisi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında anlamlı değişikliğin olmaması, çalışmamızdaki bulgularla uyum göstermektedir. Çalışmamızda sol ventrikül hipertrofisindeki gerilemeyle birlikte diyastolik disfonksiyonda da anlamlı düzelme görülmüştür. Amlodipin ve diğer kalsiyum antagonistleri ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının düzeldiği daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir (27,28,31,32). Sol ventrikül doluşundaki bu düzelmelerin kan basıncı ve sol ventrikül hipertrofisindeki olumlu değişikliklerin yanısıra, bu parametrelerden bağımsız lokal faktörlerle de ilişkili olduğu bildirilmiştir (31,33).

Sonuç olarak, çalışmamızda günde tek doz (5-10 mg) olarak verilen amlodipinin hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda kan başmandaki anlamlı azalmaya ilaveten sol ventrikül hipertrofisini belirgin olarak geriletmediği ve diyastolik fonksiyonları düzelttiği görülmüş ve bu hastalarda güvenle kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, Dunn FG, Frohlich ED. Hypertension and sudden death; increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984;77:18-22.
- Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence and mortality in the framingham study. *Ann Intern Med* 1969; 71:89-105.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the framingham heart study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-66.
- Kannel WB, Castelli WP, McMamara PM, McKee PA, Feinlieb M. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The framingham study. *N Engl J Med* 1972; 287:781-7.
- Dahtof B. Regression of left ventricular hypertrophy, are there differences between antihypertensive agents? *Cardiology* 1992; 81(4-5):307-15.
- Clement DL, De Buyzere M, Duprez D. Left ventricular function and regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6(3 Pt 2):14-9.
- Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD. Cardiovascular effects of verapamil in essential hypertension. *Circulation* 1987; 30:1143-55.
- Dunn FG, Ventura HO, Messerli FH, Kobrin I, Frohlich ED. The course of regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with atenolol. *Circulation* 1987; 76:58-8.
- Mujáis SK, Tarazi RC, Fouad FM, Bravo EL. Reversal of left ventricular hypertrophy with captopril. *Clin Cardiol* 1983; 6:595-602.
- Dunn FG, Oigman W, Ventura HO, Messerli FH, Kobrin I, Frohlich ED. Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 53:105-8.
- 1989 Guidelines for the management of mild hypertension: Memorandum from a WHO/ISH meeting. *J Hypertens* 1989; 58:1072-78.
- Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitations in M-mode echocardiography: Results of a survey and echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-78.
- Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV et al. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37:7-12.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-7.
- Julius S. Amlodipine in hypertension an overview of the clinical dossier. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl 7):27-33.
- Valesco M, Urbina A, Silva H et al. A double-blind, parallel, comparative evaluation of amlodipine vs captopril in the monotherapeutic treatment of mild and moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl 1):19-21.
- Vandewoude MFJ, Lambert M, Vryens R. Open evaluation of amlodipine in the monotherapeutic treatment of systolic hypertension in the elderly. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl 1):28-9.
- Varrone J. The efficacy and safety of amlodipine in the treatment of mild and moderate essential hypertension in general practice. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl 1):30-3.
- Kent RL, Mann DL, Cooper G. Signals for cardiac muscle hypertrophy in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl 2):7-13.
- Long CS, Kariya K, Karns L, Simpson PC. Sympathetic activity: modulator of myocardial hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl 2):20-4.
- Leenen FHH, Harmsen E. Antihypertensive drugs and cardiac trophic mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl 2):50-7.
- Frohlich E. Regression of cardiac hypertrophy and left ventricular pumping ability postregression. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl 2):81-6.

23. Saragoca MA, Pertela JE, Abreu P et al. Regression of left ventricular hypertrophy in the short-term treatment of hypertension with isradipine. *Am J Hypertens* 1991; 4:188-90.
24. Strauer BE, Mahmoud M, Tarazi R. Reversal of left ventricular hypertrophy and improvement of cardiac function in man by nifedipine. *Eur Heart J* 1984; 5 (Suppl 7):53-60.
25. Hulthen UL, Katzman PL. Review of long-term trials with nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl 4):11-5.
26. Nayter WG, Gu XH. Vascular and myocardial effects of amlodipine: an overview. *Postgrad Med J* 1991; 67 (Suppl 5):41-3.
27. Nardi E, D'Ignoto G, Volpe V, Cospite V, Cerasola G. Effect of calcium antagonist amlodipine on left ventricular mass and diastolic filling in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993; (6 Abstr):106.
28. Picea M, Pelosi GC. Effects of enalapril and amlodipine on left ventricular hypertrophy and function in hypertension. *Eur Heart J* 1992; (13 Abstr):1056.
29. Contursi V, Saracino E, Di Cilio O et al. Treatment for one year with amlodipine and enalapril effect on cardiac hemodynamics and left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993; (6 Abstr):37.
30. Packer M, Nicod P, Khandheria BR et al. Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled evaluation of amlodipine in patients with mild-to-moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:274.
31. Brush JE, Udelson JE, Leon MB, Barach SL, Rumble T, Bonow RO. Comparative effects of verapamil and nitroprusside on left ventricular function in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:37.
32. Grambelli G, Amici E, Salvenetti A. Effects of nifedipine on left ventricular diastolic function in hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4 (Suppl 5):951.
33. Abrams C, Janicki JS, Shroff SG et al. Collagen remodelling of the pressure-overloaded, hypertrophied non-human primate myocardium. *Circ Res* 1988; 62:757-65.