

Stupanj hipertrofije lijeve klijetke i incidencija srčanih aritmija u bolesnika s hipertenzivnom bolesti srca

Kunišek, Juraj

Doctoral thesis / Disertacija

2008

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:302191>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET**

Juraj Kunišek

**STUPANJ HIPERTROFIJE LIJEVE KLIJETKE I
INCIDENCIJA SRČANIH ARITMIJA U BOLESNIKA S
HIPERTENZIVNOM BOLESTI SRCA**

Doktorska disertacija

Rijeka, 2008.

Mentor rada: Prof.dr.sc. Luka Zaputović

Doktorska disertacija obranjena je dana 2. srpnja 2008. na Medicinskom fakultetu u Rijeci,
pred

povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Žarko Mavrić
2. Prof.dr.sc. Anton Šmalcelj
3. Prof.dr.sc. Jagoda Ravlić Gulan

Disertacija ima 151 list.

UDK: 616.12-008.331.1(043)

Doktorska disertacija je izrađena u Djelatnosti za bolesti srca i krvnih žila Doma zdravlja
Rijeka.

PREDGOVOR

Hipertenzivna bolest srca je u dosadašnjim istraživanjima bila povezana sa većom prevalencijom srčanih aritmija i povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti. Naročito se to odnosi na neliječene bolesnike. Neki radovi su dokazali izravnu korelaciju između stupnja hipertrofije lijeve klijetke i incidencije supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija. Drugi radovi dokazuju da čak ni redukcija hipertrofije lijeve klijetke ili eliminacija ventrikularnih ekstrasistola ne popravlja preživljavanje bolesnika s hipertenzijom. Slijedi da je najbolje liječenje takvih bolesnika prevencija hipertrofije lijeve klijetke i njenih posljedica.

Iako koncentrični tip LVH izgleda ima najveći rizik za opasne kardiovaskularne događaje, objavljena istraživanja su glede aritmija konfliktna i još uvijek neuvjerljiva. Ovim radom željela se istražiti korelacija između stupnja hipertrofije lijeve klijetke i incidencije aritmija te između tipa hipertrofije lijeve klijetke i incidencije supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija. Praćeno je i niz drugih kliničkih, laboratorijskih i instrumentalnih parametara.

Rezultati su trebali potvrditi dosadašnja saznanja i utvrditi tip i stupanj hipertrofije lijeve klijetke koji korelira s najvećom incidencijom supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija. Također je trebalo dokazati proaritmički učinak porasta krvnog tlaka pri opterećenju u ovoj probranoj populaciji.

U nastanku ovog rada najviše mi je pomogao svojim savjetima, znanstvenim iskustvom i znanjem mentor prof. dr. sc. Luka Zaputović. Zahvaljujem mu na njegovom nesebičnom trudu i podršci koji su me doveli do cilja.

Zahvaljujem također i liječnicima kardiolozima Thalassoterapije Opatija u izvođenju ehokardiografskih pretraga te medicinskim sestrama Djelatnosti za bolesti srca i krvnih žila Doma zdravlja Rijeka na pomoći pri ergometrijskim testiranjima.

SAŽETAK

Cilj istraživanja. Ispitati vezu između tipa odnosno stupnja hipertrofije lijeve klijetke i učestalosti supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija u hipertenzivnih bolesnika s hipertrofijom lijeve klijetke.

Ispitanici i metode. U istraživanje je uključeno ukupno 192 bolesnika (87 muškaraca i 105 žena) u dobi od 43 do 90 godina. Ispitanici su podijeljeni u tri glavne skupine s obzirom na tip hipertrofije lijeve klijetke (koncentrična, ekscentrična i asimetrična hipertrofija) i na tri podskupine s obzirom na stupanj hipertrofije (blaga, umjerena i teška). Uz kliničke i laboratorijske podatke svima su određeni čimbenici kardiovaskularnog rizika, indeks tjelesne mase, površina tijela, učinjena rentgenska snimka srca i pluća, fundoskopija, a nakon obustave svih lijekova tijekom 48 sati izmjereni krvni tlak, frekvencija srca, elektrokardiografski podaci, ehokardiografski podaci, određena učestalost supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija Holter monitoringom i bicikl ergometrijom. Bolesnici s izoliranom sistoličkom hipertenzijom na kraju su posebno obrađeni.

Rezultati. Najčešći tip hipertrofije lijeve klijetke je koncentrična (63%), zatim ekscentrična (28%). Teška hipertrofija lijeve klijetke nalazi se u 10% bolesnika. Bolesnici s ekscentričnom hipertrofijom imaju značajno veći indeks mase lijeve klijetke od onih s koncentričnom ($p=0.011$). Supraventrikularne aritmije javljaju se češće od ventrikularnih (93% prema 80%, $p=0.002$). Prevalencija supraventrikularnih ekstrasistola je veća u koncentričnom i ekscentričnom tipu nego u asimetričnom ($p=0.048$). Njihova učestalost korelira sa stupnjem hipertrofije lijeve klijetke (značajno u muškaraca s koncentričnim tipom, $p=0.015$). Atrijalna

fibrilacija ili supraventrikularna paroksizmalna tahikardija su pronađene u 43% bolesnika. Nema korelacije između prevalencije atrijalne fibrilacije/supraventrikularne paroksizmalne tahikardije i stupnja ($p=0.607$) odnosno tipa ($p=0.455$) hipertrofije lijeve klijetke. Složene ventrikularne aritmije tijekom Holter monitoringa pronađene su u preko 40% bolesnika. Nema statistički značajne razlike među grupama u učestalosti jednostavnih ($p=0.757$) i složenih ($p=0.657$, $p=0.819$, $p=0.617$, za politopne, parove i ventrikularne tahikardije) ventrikularnih aritmija. Veća prevalencija ventrikularnih aritmija pronađena je kod umjerenog i teškog stupnja za sve tipove. Kod koncentričnog tipa razlika je statistički značajna za jednostavne ventrikularne aritmije ($p=0.042$). Ventrikularne tahikardije češće se javljaju u muškaraca nego žena (18% prema 7%, $p=0.024$). Tlak pulsa značajno je veći u koncentričnom tipu ($p=0.00073$) i blago raste s težinom hipertrofije (ne značajno). QTc interval i QT disperzija većih su vrijednosti kod teške koncentrične i ekscentrične LVH, ne značajno (u muškaraca se duljina QTc intervala povećava sa stupnjem LVH, $p=0.081$). QT disperzija je značajno veća u muškaraca s teškom LVH ($p=0.047$). Duljina QT intervala značajno je veća u kategoriji složenih ventrikularnih aritmija (Lown III-V) nego u kategoriji jednostavnih ventrikularnih aritmija ($p=0.037$). QTc interval ima samo istu tendenciju.

Zaključak. Koncentrična i ekscentrična hipertrofija lijeve klijetke imaju veći učinak na pojavnost atrijalnih aritmija, a umjerenom i teškom koncentričnom predstavlja veći rizik za ventrikularne aritmije. Prevalencija srčanih aritmija (QTc interval i QT disperzija) korelira sa stupnjem hipertrofije lijeve klijetke. Asimetrični tip hipertrofije ne znači povećan rizik, također ni izolirana sistolička hipertenzija. Tlak pulsa izgleda ima najveći utjecaj na geometriju lijeve klijetke. Bolesnici sa umjerenom i teškom koncentričnom i ekscentričnom hipertrofijom lijeve klijetke trebaju biti uvijek testirani Holter monitoringom i testom opterećenja i liječeni maksimalno podnošljivom dozom antihipertenziva, osobito inhibitorima angiotenzin konvertaze ili blokatorima angiotenzinskih receptora.

Ključne riječi: Hipertenzija; Hipertrofija lijeve klijetke, asimetrična, ekscentrična, koncentrična; QT interval; Supraventrikularne aritmije; Ventrikularne aritmije.

SUMMARY

The aim of the investigation. To study the association between the degree, i.e., type of left ventricular hypertrophy and the prevalence of supraventricular and ventricular arrhythmias in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy.

Subjects and Methods. The investigation included a total of 192 patients (87 men and 105 women) aged between 43 and 90 years. The subjects were divided into three main groups with regard to the left ventricular hypertrophy type (concentric, eccentric and asymmetric hypertrophy) and three subgroups in relation to the degree of hypertrophy (mild, moderate and severe). Clinical and laboratory assessment also included cardiovascular risk factors, body mass index, body surface, chest x-ray and funduscopy. After a 48-hours medication discontinuance blood pressure and heart rate were measured, electrocardiography and echocardiography performed and ventricular and supraventricular arrhythmia frequency assessed by Holter monitoring and bicycle ergometry. Finally, patients with isolated systolic hypertension were separately evaluated.

Results. The most frequent left ventricular hypertrophy is concentric (64%) followed by eccentric (27%). Severe left ventricular hypertrophy was found in 10% of patients. Patients with eccentric left ventricular hypertrophy had a significantly higher left ventricular mass index than those with concentric left ventricular hypertrophy ($p=0.011$). Supraventricular arrhythmias are more frequent than ventricular (93% vs. 80%, $p=0.002$). The prevalence of supraventricular premature beats was higher in the concentric and eccentric than in the asymmetric type ($p=0.048$) Their incidence correlates with the degree of left ventricular

hypertrophy (significantly in men with the concentric type, $p=0.015$). Atrial fibrillation, or paroxysmal supraventricular tachycardia were found in 43% of patients. The analysis showed no significant correlation between the prevalence of atrial fibrillation and/or paroxysmal supraventricular tachycardia and the degree ($p=0.607$) as well as the type of left ventricular hypertrophy ($p=0.455$). Complex ventricular arrhythmias during Holter monitoring were identified in over 40% of patients. There was no statistically significant difference between groups in frequency of simple ($p=0.757$) and complex ($p=0.657$, $p=0.819$, $p=0.617$, for polytopic, pairs and ventricular tachycardia, respectively) ventricular arrhythmias. Increased prevalence of ventricular arrhythmias was found for the moderate and severe degree in all types. In the concentric type the difference is statistically significant for simple ventricular arrhythmias ($p=0.042$). Ventricular tachycardia is more frequent in men than women (18% vs. 7%, $p=0.024$). The pulse pressure is significantly higher in the concentric type ($p=0.00073$) and slowly increases with the severity of hypertrophy (not significantly). QT and QTc intervals and QT dispersion are higher in more severe, concentric and eccentric types, not significantly (in men the length of QTc intervals increases with the degree of left ventricular hypertrophy, $p=0.081$). QT dispersion is significantly higher in men with severe left ventricular hypertrophy ($p=0.047$). The length of QTc intervals is significantly higher in the category of complex ventricular arrhythmias (Lown III-V) than in the category of simple ($p=0.037$). For QTc the correlation has only tendency to increase.

Conclusion. Concentric and eccentric types have a greater impact on the frequency of atrial arrhythmias, and moderate and severe concentric left ventricular hypertrophy represents the greatest risk for ventricular arrhythmias. The prevalence of cardiac arrhythmias (QTc interval and QT dispersion) correlates with the degree of left ventricular hypertrophy. The asymmetric type of hypertrophy does not represent a higher risk, nor does the isolated systolic hypertension. The pulse pressure appears to have the greatest influence on the geometry of the

left ventricle. Patients with moderate and severe concentric and eccentric left ventricular hypertrophy should be always tested by Holter monitoring and bicycle ergometry and treated with maximally tolerable doses of antihypertensives, particularly with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers.

Key words: Hypertension; Left ventricular hypertrophy, asymmetric, eccentric, concentric; QT interval; Supraventricular arrhythmias; Ventricular arrhythmias

SADRŽAJ

Predgovor.....	III
Sažetak.....	IV
Summary.....	VI
1. Uvod (prikaz područja).....	1
1.1. Definicija i klasifikacija arterijske hipertenzije.....	1
1.2. Prognostička vrijednost hipertrofije lijeve klijetke.....	7
1.3. Patofiziologija hipertrofije lijeve klijetke	9
1.3.1. Adaptacijska i patološka hipertrofija.....	9
1.3.2. Opća shema hipertenzivne kardiopatije.....	11
1.3.3. Energetski metabolizam.....	13
1.3.4. Kontraktilni proteini.....	14
1.3.5. Adrenergički sustav.....	14
1.3.6. Srčana autokrina funkcija.....	15
1.3.7. Atrijalni natriuretski peptid.....	15
1.3.8. Ekscitacijsko-kontrakcijsko spajanje.....	16
1.3.9. Citoskelet.....	16
1.3.10. Stanična smrt.....	16
1.4. Patohistološke promjene.....	17
1.4.1. Stimulatori i inhibitori rasta.....	19
1.4.2. Gubitak recipročne regulacije i manjak lokalnih inhibitora.....	20
1.4.3. Gubitak recipročne regulacije i suvišak cirkulirajućih stimulatora.....	22
1.4.4. Fiziološka i patohistološka uloga magnezija i implikacije u hipertenziji.....	25

1.5. Proaritmijski rizik.....	25
1.5.1. QT interval i QT disperzija.....	28
1.6. Elektrokardiografski znaci hipertrofije lijeve klijetke.....	31
1.7. Parametri povezani s hipertrofijom lijeve klijetke.....	33
1.7.1. Debljina.....	36
1.7.2. Povećanje atrija i supraventrikularne aritmije.....	36
1.7.3. Tlak pulsa.....	38
1.8. Promjene na ciljnim organima	39
1.8.1. Korijen aorte.....	39
1.8.2. Karotidne arterije.....	39
1.8.3. Mozak.....	40
1.8.4. Srce.....	40
1.8.5. Bubrezi.....	41
1.9. Utjecaj antihipertenzivnog liječenja.....	41
1.10. Dijastoličko punjenje.....	44
1.11. Kratki pregled dosadašnjih saznanja.....	45
1.11.1. Opći dio.....	45
1.11.2. Učinci različitih skupina antihipertenziva na hipertrofiju lijeve klijetke.....	47
2. Cilj istraživanja.....	52
3. Bolesnici i metode.....	53
3.1. Bolesnici.....	53
3.2. Laboratorijske pretrage.....	55
3.3. Instrumentalne pretrage.....	56
3.3.1. Elektrokardiografska snimanja.....	56
3.3.2. Ehokardiografska mjerenja.....	58

3.4. Statistička obrada podataka.....	61
3.4.1. Opis varijabli.....	61
3.4.2. Usporedbe i povezanost numeričkih varijabli.....	62
3.4.3. Usporedbe i povezanost kategoričkih varijabli.....	63
4. Rezultati.....	64
4.1. Kliničke varijable.....	64
4.2. Elektrokardiografske pretrage.....	65
4.3. Ehokardiografska mjerenja.....	69
4.4. Učestalost supraventrikularnih aritmija.....	73
4.5. Učestalost ventrikularnih aritmija.....	76
4.6. Odnos tlakova i hipertrofije lijeve klijetke.....	79
4.7. Vrijednosti QT i QTc intervala te QT disperzije prema tipu i stupnju hipertrofije lijeve klijetke.....	81
4.8. Povezanost duljine QT i QTc intervala s učestalošću ventrikularnih aritmija.....	85
4.9. Skupina bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom.....	86
4.10. Povezanost indeksa tjelesne mase s masom lijeve klijetke i indeksom mase lijeve klijetke.....	87
4.11. Povezanost površine tijela s masom lijeve klijetke i indeksom mase lijeve klijetke	87
4.12. Povezanost mase lijeve klijetke s učestalošću ventrikularnih aritmija.....	88
4.13. Analiza primijenjene terapije prema skupinama bolesnika.....	88
5. Rasprava.....	90
6. Zaključci.....	105
7. Literatura.....	106
Popis skraćenica	

Životopis

1. UVOD (PRIKAZ PODRUČJA)

Nastanak hipertrofije lijeve klijetke (engl. "left ventricular hypertrophy", LVH) je jedan od osnovnih mehanizama prilagodbe na stanja prekomjernog opterećenja. To je također prvi korak prema pojavi kardiovaskularnih bolesti i sindroma kao što su ishemijska bolest srca, kronično zatajivanje srca, nagla smrt i moždani udar. Veliki broj kliničkih i epidemioloških studija izvijestio je o povezanosti između povećane mase lijeve klijetke i rizika od posljedične bolesti ili smrti (1-7). Nadalje, mnogo eksperimentalnih i kliničkih istraživanja utvrdilo je da sniženje krvnog tlaka može smanjiti LVH (8-11).

LVH u hipertenziji predstavlja važan, nezavisan kardiovaskularni čimbenik rizika i njena reverzibilnost predstavlja glavni cilj liječenja hipertenzivne bolesti. Važne odrednice smanjenja LVH predstavljene su veličinom sniženja krvnog tlaka i trajanjem liječenja.

1.1. Definicija i klasifikacija arterijske hipertenzije

Svjetska zdravstvena organizacija (engl. "World Health Organization", WHO) definira hipertenziju kao vrijednosti krvnog tlaka iznad 140/90 mmHg prema JNC VI klasifikaciji krvnog tlaka u odraslih (engl. "Joint National Committee VI", JNC VI) (12). Jednaki su kriteriji i Međunarodnog društva za hipertenziju (engl. "International Society of Hypertension", ISH). Od 1997.g. objavljeni su rezultati velikih kliničkih pokusa koji su doveli do revizije nekih stavova i novih preporuka Nacionalnog odbora za sprječavanje, otkrivanje, procjenu i liječenje visokog arterijskog tlaka Sjedinjenih

Američkih Država (JNC VII) (13). Prema tim preporukama definicija hipertenzije ostaje ista ali se uvodi nova kategorija takozvana prehipertenzija (vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka od 120 do 139 mmHg i dijastoličkog tlaka od 80 do 89 mmHg). Stupanj 1 prema novoj klasifikaciji je sistolički tlak od 140 do 159 mmHg, a dijastolički do 90 do 99 mmHg. Stupnjevi 2 i 3 su sjedinjeni u stupanj 2 (sistolički tlak veći od 160 mmHg, a dijastolički veći od 100 mmHg). 2007. godine su objavljene nove smjernice Europskog društva za hipertenziju/ Europskog kardiološkog društva (engl. "European Society of Hypertension", ESH / "European Society of Cardiology", ESC) koje su zadržale definiciju i klasifikaciju hipertenzije iz 2003. godine. Prema toj podjeli postoji: optimalan arterijski tlak (sistolički/dijastolički; <120/<80 mmHg), normalan (120-129/80-84), visoko normalan (130-139/85-89), prvi stupanj hipertenzije (140-159/90-99), drugi stupanj hipertenzije (160-179/100-109), treći stupanj hipertenzije ($\geq 180/\geq 110$) i izolirana sistolička hipertenzija ($\geq 140/<90$ mmHg).

Prevalencija hipertenzije u svijetu je vrlo velika i pogađa oko milijardu ljudi širom svijeta. U Sjedinjenim Američkim Državama od hipertenzije boluje oko 50 milijuna ljudi (14). Prema podacima iz 2001. prevalencija hipertenzije u našoj populaciji iznosila je 32% u odraslih muškaraca te 24% u odraslih žena (15). U jednoj norveškoj studiji (16) prevalencija LVH u općoj populaciji bila je 14,9% u muškaraca i 9,1% u žena. Među bolesnicima s blagom hipertenzijom LVH se nađe u oko 32% ispitanika (17). Prevalencija LVH u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom iznosi oko 40% (od 12-70%) (18-22). U danskoj studiji (23) LVH je bila značajnije češća samo u skupini starijih hipertenzivnih bolesnika (65 godišnjaka) u usporedbi sa normotenzivnim vršnjacima. Zaključilo se da je povezanost između krvnog tlaka i LVH u općoj populaciji slaba.

Usprkos povećanoj svjesnosti o važnosti spuštanja vrijednosti krvnog tlaka ispod 140/90 mmHg, rezultati postizanja ove ciljne vrijednosti još uvijek razočaravaju. "Pravilo polovica" koje je postavljeno u Sjedinjenim Američkim Državama 1960-tih godina, kako bi se opisala tadašnja situacija u kojoj je samo polovica ljudi koji su imali hipertenziju bila svjesna da je ima, od te polovice samo je polovica primala terapiju, a od te polovice samo je polovica imala dobro kontroliran krvni tlak, izgleda da još uvijek vrijedi.

Podaci "National Health and Nutrition Survey III" (NHANES III) pokazuju da samo 24,4% ljudi u Sjedinjenim Američkim Državama u dobi od 18 do 74 godine postiže ciljne vrijednosti krvnog tlaka, što znači <140/90 mmHg. Situacija nije bolja ni u ostatku svijeta.

Tablica 1. Postotak pacijenata s kontroliranim krvnim tlakom u različitim izvan-europskim zemljama (24,25).

<140/90 mmHg		<160/95 mmHg	
Kanada	16%	Australija	19%
Indija	9%		
Koreja	5%		
Kina	3%		
Zair	2,5%		

Tablica 2. Postotak pacijenata s kontroliranim krvnim tlakom u europskim zemljama (24,26-34).

<140/90 mmHg		<160/95 mmHg	
Belgija	25%	Finska	23,5%
Republika Češka	17,8%	Njemačka	22,5%
Engleska	6%	Škotska	17,5%
Francuska	33%		
Mađarska	27,8%		
Italija	9%		
Poljska	4%		
Rusija	5,7%		
Španjolska	16,3%		

Neadekvatna kontrola krvnog tlaka globalni je problem koji se ne može opravdati samo nedostupnošću zdravstvene zaštite ili nedovoljnom suradnjom bolesnika.

Mehanizmi koji potiču porast krvnog tlaka mogu biti različiti. U oko 90-95% bolesnika ne može se pronaći uzrok bolesti pa se takva hipertenzija naziva primarna ili idiopatska hipertenzija (35). U malog broja bolesnika može se ustanoviti uzrok te se stoga naziva sekundarnom hipertenzijom (najčešće su renalna i endokrina, zatim neurogena, hipertenzija kod koarktacije aorte, kod povećanog intravaskularnog volumena, kod povećanog udarnog volumena itd.) (36). Bez obzira na navedene mehanizme krajnji rezultat razvijene hipertenzije je razvoj strukturnih promjena u srcu i sistemskoj vaskulaturi. Srce, arterije, mozak, bubrezi i žile mrežnice su glavni ciljni organi zahvaćeni negativnim utjecajem visokog krvnog tlaka, koji je odgovoran za posljedične kliničke događaje.

Istraživanje oštećenja funkcije i strukture organa je stoga važan dio obrade hipertenzivnih bolesnika prije pojave kliničkih znakova. To je osobito značajno kada je morfološko i funkcionalno oštećenje ciljnog organa predskazujuće za posljedični

kardiovaskularni događaj, a može biti umanjeno antihipertenzivnim liječenjem i poboljšati prognozu.

Smjernice WHO/ISH (37) istakle su slijedeće manifestacije oštećenja ciljnih organa kao čimbenike koji utječu na prognozu:

1. hipertrofija lijeve klijetke;
2. ultrazvučni ili radiološki dokaz aterosklerotskog plaka;
3. proteinurija ili blagi porast koncentracije kreatinina u plazmi;
4. opće ili žarišno suženje arterija mrežnice.

U hipertenziji je LVH početno koristan kompenzacijski proces koji predstavlja prilagodbu na povećan stres stijenke klijetke. To je prvi korak ka razvoju jasne kliničke bolesti. Framinghamska studija je pokazala da je prevalencija LVH, prema elektrokardiografskim kriterijima niska u općoj populaciji (oko 3%) (38). Ehokardiografska tehnika, specifična, ponovljiva i osjetljivija u mjerenju LVH u usporedbi s elektrokardiografijom, pokazala je prevalenciju LVH u Framinghamskoj studiji do 5% među mlađima od 30 godina i do 50% u starijih od 70 godina (38). Framinghamska studija je također pokazala prevalenciju elektrokardiografski dokazane LVH u 15–20% bolesnika s blagom hipertenzijom i daljnji porast u bolesnika s težom hipertenzijom.

Porast mase lijeve klijetke (engl. "left ventricular mass", LVM) s dobi može biti i odraz utjecaja drugih čimbenika rizika na razvoj LVH (38). Tjelesna težina i vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka predstavljaju najvažnije odrednice mase, unutarnjih dimenzija i debljine stijenke lijeve klijetke (engl. "left ventricle", LV). Povezanost ehokardiografske mase LV s vrijednostima tlaka je obično slaba. 24-satno bilježenje krvnog tlaka pokazalo je mnogo bližu korelaciju između mase LV i prosječnog dnevnog krvnog

tlaka. Genetski čimbenici također mogu uzrokovati snažni porast LVM. Monozigotni blizanci imaju sličnije LVM nego bizigotni blizanci.

Svakako treba uzeti u obzir da je veza između LVM i incidencije kardiovaskularnih događaja linearna i prisutna čak unutar normalnih vrijednosti (39).

Geometrijska prilagodba LV na povećano opterećenje srca može biti različita. Najčešća je koncentrična hipertrofija s ravnomjernim zadebljanjem stijenke, bez proširenja šupljine klijetke, a tumači se umnožavanjem sarkomera u paralelnom rasporedu. Ovaj tip hipertrofije odlikuje se povećanom masom i povećanom relativnom debljinom stijenke. To je u početku koristan prilagodbeni mehanizam s raspodjelom napetosti na veću površinu poprečnog presjeka stijenke LV, s većim brojem kontraktilnih jedinica. Time se smanjuje stres na stijenku tijekom sistole ("systolic wall stress") koji je linearno proporcionalan s potrošnjom kisika u miokardu pa se poboljšava energetska-metabolička bilanca kardiomiocita. Koncentrična remodelacija javlja se kada je povećana debljina u odnosu na polumjer uz normalnu LVM (40).

U manjeg dijela hipertoničara LVH je od početka ekscentrična s umnožavanjem sarkomera u slijedu. Pritom prevladava proširenje šupljine klijetke, a zadebljanje stijenke je tek proporcionalno ili je manje izraženo. Sistolički stres na stijenku je pritom veći pa je ovaj tip hipertrofije podložniji sistoličkoj disfunkciji. Ekscentrična hipertrofija se odlikuje povećanom LVM i relativnom debljinom zida $<0,45$. Relativna mitralna insuficijencija može još dodatno pogoršati hemodinamski status. Ekscentrična LVH se češće javlja u pretilih i starijih hipertoničara te uz renalnu insuficijenciju (40).

Asimetrična LVH s neproporcionalnim zadebljanjem septuma se javlja u manjeg broja hipertoničara (obično do 10%) (40). Geometrijske vrijednosti LV povezane su s različitim hemodinamskim osobitostima. Periferni otpor je veći u bolesnika s

koncentričnom geometrijom, dok je srčani indeks ("cardiac index") povećan u onih s ekscentričnom hipertrofijom (38).

Iako mnogi bolesnici s hipertenzijom razviju izoliranu hipertrofiju septuma, a ne koncentričnu ili ekscentričnu LVH, postoje ograničeni podaci o strukturi miokarda, funkciji i aritmijama u hipertenzivnih bolesnika s tim tipom LVH (41).

1.2. Prognostička vrijednost hipertrofije lijeve klijetke

Prošlih desetljeća prepoznati su brojni klinički, biokemijski i instrumentalni znaci koji su znatno doprinijeli prognozi u bolesnika s disfunkcijom LV. Među njima su etiologija disfunkcije LV i simptomatski status, veličina LV s parametrima sistoličke i dijastoličke funkcije, odmakla dob, dijabetes (42-46), tlak u plućnoj arteriji (47), poremećaji u koncentraciji elektrolita (44), ventrikularne aritmije (48) i neurohormonalne promjene (49). U novije vrijeme je dokazano da je LVH snažan i nezavisan predskazatelj povećanog obolijevanja i smrtnosti u populacijskim studijama, kao i u bolesnika sa sistemskom hipertenzijom ili bolesti koronarnih arterija (5,6,50). Nadalje, uznapredovala LVH je povezana s razvojem disfunkcije LV na životinjskim modelima i u bolesnika s hipertenzijom, kao i u drugim bolestima srca (51-53). Utjecaj hipertrofije na prognozu bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom LV ili zatajivanjem srca nije točno utvrđen (54).

Veliki broj epidemioloških i kliničkih studija izvijestio je o povezanosti između LVH i rizika od posljedičnih bolesti ili smrti (tablica 3) (38).

Tablica 3. Hipertrofija lijeve klijetke i rizik od kardiovaskularnih događaja (38).

Izvor	Broj	Kriterij za LVH	Ciljna točka	Br/100 bolesnika/god. sa LVH	Br/100 bolesnika/god. bez LVH
Casale i sur. 1986	140	LVMi >125g/m ²	Smrt, infarkt miokarda, moždani udar	4.6	1.2
Levy i sur. 1989	3220	LVMi >116g/m ²	Smrt, CV događaj	2 3.3	0.8 1.4
Koren i sur. 1991	280	LVMi >125 g/m ²	CV smrt, CV događaj	1.4 6.3	0.1 2.2
Silberberg i sur. 1989	119	LVMi >125 g/m ²	Smrt	15.2	9.6
Parfrey i sur. 1990	104	debljina stijenke > 1.4 cm	Smrt	15.3	4.8

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke, LVMi (engl. "left ventricular mass index") = indeks mase lijeve klijetke, CV (engl. "cardiovascular") = kardiovaskularni.

Ehokardiografsko mjerenje mase LV (M-tehnikom, pod dvodimenzionalnom kontrolom B-tehnikom) pokazalo se kao jaki predskazatelj rizika od morbiditeta i mortaliteta. Osobe s LVH imaju dva do četiri ili više puta veću učestalost kardiovaskularnih događaja, neovisno o drugim čimbenicima rizika kao što su hiperkolesterolemija, dob i krvni tlak mjeren standardno ili 24-satnim monitoringom. Izgleda da koncentrična hipertrofija nosi najveći rizik, a ekscentrična hipertrofija srednji rizik (55).

Smjernice WHO/ISH (37) preporučuju učiniti ehokardiografski pregled kada klinički pregled pokaže prisutnost oštećenja na ciljnom organu i pobudi sumnju na prisutnost LVH ili druge bolesti srca. U kliničkoj praksi ehokardiografsko ispitivanje treba primijeniti u prisutnosti:

- a) hipertenzije 3. stupnja;
- b) albuminurije >25 mg/24 h;
- c) elektrokardiografskih znakova LVH;
- d) indeksa tjelesne mase (engl. "body mass indeks", BMI) >27 kg/m²;
- e) kada je potrebno bolje prepoznati globalni kardiovaskularni rizik u nisko i visoko rizičnih bolesnika ili bolesnika rezistentnih na liječenje.

Prisutnost povećane mase LV u nisko rizičnih bolesnika je indikator za početak farmakološkog liječenja (37).

1.3. Patofiziologija hipertrofije lijeve klijetke

1.3.1. Adaptacijska i patološka hipertrofija. Fizička aktivnost povisuje radno opterećenje srca. Prilagodba srca ovisi o kakvoći i količini primijenjenog rada. Prilagodba podrazumijeva promjenu funkcije i morfologije kardiovaskularnog sustava. Važno je podvući da te prilagodbe nisu stalne i mogu nestati kada prestane fizička aktivnost. U mladih osoba rizik je vrlo mali, dok se korist može pokazati u boljoj i usklađenoj strukturi tijela. U starijih osoba korist se postiže manjim, submaksimalnim aktivnostima. Rizik je naravno veći zbog moguće pojave kardiovaskularnih bolesti. Važno je točno prepoznati granicu do koje je fizička aktivnost korisna (56).

Dugo vremena je poznato da zdravi sportaši mogu razviti LVH s tipičnim elektrokardiografskim i ehokardiografskim nalazima koji dovode do definicije atletskog srca kao posebnog fiziološkog obilježja. Teško je u nekim slučajevima razlučiti patološku od fiziološke hipertrofije miokarda. Dijastolička disfunkcija može biti rani znak koronarne bolesti srca. Slične promjene se nalaze u drugim srčanim bolestima koje su posljedica arterijske hipertenzije ili upalnih procesa. Dijastolička funkcija je promijenjena i u hipertrofijskoj kardiomiopatiji. Nasuprot ovim skupinama bolesnika,

dijastolička funkcija u zdravih sportaša ostaje nepromijenjena ili se poboljšava ovisno o vrsti treninga (izotoničko ili izometričko vježbanje). U slučajevima s graničnim promjenama, ispitivanje tijekom fizičkog stresa (test opterećenja), koji izaziva neravnotežu u omjeru između potrebe i opskrbe kisikom i konačno oštećuje rano dijastoličko punjenje, može razjasniti da li u podlozi postoji bolest srca. Iako je fiziologija dijastoličke funkcije složena, čimbenici koji doprinose poremećaju dijastole se mogu podijeliti u intrinzičke i ekstrinzičke abnormalnosti LV. Intrinzički mehanizmi uključuju: oštećenu relaksaciju LV, povećanu opću krutost klijetke, povećanu krutost miokarda i povećanu asinkroniju LV. Svi ti čimbenici su dio patološke LVH. Ekstrinzički čimbenici koji izazivaju poremećaj dijastole uključuju: povećan središnji volumen krvi koji povisuje tlak u LV bez mijenjanja odnosa tlak/volumen u LV i ventrikularnu interakciju posredovanu perikardijalnim ograničenjem koje može izazvati usporedni porast dijastoličke krivulje tlak/volumen. Bolje razumijevanje opuštanja i punjenja LV pomaže razlikovanju patološke od fiziološke hipertrofije miokarda. Prisutnost različitih bolesti srca moguće je rano utvrditi Doppler ehokardiografijom u opterećenju te povezati s drugim kliničkim znakovima i nalazima u bolesnika (57).

U prošlosti se hipertrofija miokarda LV smatrala kompenzatornim, dakle korisnim mehanizmom za održavanje funkcije miokarda u bolesnika s arterijskom hipertenzijom. Vremenom su ispitivanja pokazala da ona dovodi do dijastoličke disfunkcije, smanjenja rezerve koronarnog protoka krvi i do nastanka ventrikularnih pačak i atrijalnih aritmija. Strukturne promjene u miokardu su kompleksnije nego što se mislilo. Javlja se fibroza, miofibrili postaju neorganizirani itd.. Uz to, epidemiološka ispitivanja su pokazala da je LVH samostalni čimbenik rizika od kardiovaskularnih (engl. "cardiovascular", CV) bolesti i smrti.

Drugi važan proces u tih bolesnika je hipertrofija medije arteriola. Smanjuje se mogućnost odgovora arteriola vazodilatacijom, što se često naziva smanjenjem koronarne rezerve u protoku krvi. Riječ je zapravo o mikroangiopatiji, a klinički se očituje ishemijom i pojavom malignih aritmija. Uz to, za nastanak atrijalnih aritmija možda je važnije volumno opterećenje pretklijetki, istezanje njihovih miofibrila te konačno i njihova dilatacija. Do toga dolazi uslijed dijastoličke disfunkcije klijetki (osobito lijeve), a ona pak nastaje na osnovi hipertrofije i posljedičnog smanjenja popustljivosti (58,59).

U sklopu neliječene hipertenzije najprije dolazi do hipertrofije stijenki LV, a zatim do postupnog propadanja kardiomiocita, apoptoze, bujanja veziva, dilatacije i sve teže sistoličke i dijastoličke disfunkcije. U krajnjem stadiju hipertenzivnog oštećenja srca može doći do slike koja je praktički identična uznapredovaloj dilatativnoj kardiomiopatiji, što uključuje proširenje svih kaviteta, stanjenje i fibrozu stijenki, te teži stupanj disfunkcije miokarda (60).

Hipertenzivna kardiomiopatija (engl. "hypertensive cardiomyopathy", HCMP) može se definirati kao kardiomiopatija uzrokovana arterijskom hipertenzijom. Dostupni podaci sugeriraju da je HCMP prvenstveno određena mehaničkom stimulacijom. Hipertenzija remodelira strukturu srca, kao što i infarkt miokarda to čini. Promjene u ekstracelularnom matriksu, uključujući fibrozu, su glavne sastavnice HCMP (61).

1.3.2. Opća shema hipertenzivne kardiomiopatije. Novi fenotip miokarda je glavna odrednica sistoličke i dijastoličke funkcije i aritmogenosti. To je primarno prilagodbeni odgovor na tlačno opterećenje ("pressure overload"). U ranom stadiju to je pogodno s energetske točke gledanja. U kliničkim uvjetima, situacija je složenija i fenotip je modificiran različitim trofičkim faktorima koji ovise o etiologiji (ishemija), kliničkim

osobinama (starenje, dijabetes, genetika) ili neurohormonskoj reakciji. Zatajivanje srca ukazuje na ograničenost prilagodbenog procesa i negativni učinak ovih čimbenika.

Biološka prilagodba je odgovor genoma na nove potrebe koje destabiliziraju hemodinamski status. Sa čisto mehaničkog gledišta, tlačno opterećenje trenutno smanjuje brzinu skraćivanja i ekonomiku miofibrila. To je prvi korak ka smanjenju udarnog volumena. Pri tlačnom opterećenju klijetke, fetalne izoforme (uključujući nekoliko čimbenika rasta, protoonkogene i teški lanac β -miozina) se ponovo ispoljavaju, dok se zrele izoforme umanjuju ("down regulation").

Ishemija miokarda je gotovo neizbježno događanje u tijeku HCMP. Uz dobro dokumentiranu ulogu proteolize, ishemija aktivira ispoljavanje gena. To se interpretira kao dio procesa obnavljanja poslije ishemičnog oštećenja koje mijenja fenotip potaknut tlačnim opterećenjem, na način da djeluje kompetitivno s mehaničkim stresom. Ishemija je uz to i izvor apoptotičke i neapoptotičke smrti stanica (61).

Nekontrolirana hipertenzija izaziva razvoj LVH. Hipertrofija oštećuje rastezljivost LV doprinoseći dijastoličkoj disfunkciji (62). Normalno, LV kompenzira povećanje sistoličkog opterećenja pomoću pričuvnih mehanizama ("preload"). Međutim u bolesnika sa smanjenom dijastoličkom rastezljivošću, malo povećanje volumena LV na kraju dijastole rezultira jakim porastom dijastoličkog tlaka. Dodatno, akutno povišenje sistoličkog tlaka usporava opuštanje LV i dodatno smanjuje dijastoličku rastezljivost (63,64). Na taj način neliječena hipertenzija doprinosi razvoju dijastoličke disfunkcije, a akutni porast sistoličkog arterijskog tlaka pogoršava dijastoličku disfunkciju rezultirajući akutnim plućnim edemom (65).

Remodeliranje može biti izraženo u promijenjenoj strukturi/funkciji ionskih kanala, spojeva, miocitnoj i tkivnoj arhitekturi ili kao promjena u ionima ili u aktivnosti autonomnog nervnog sustava. Ne samo da remodeliranje utječe na fenotipsko

pojavljivanje aritmije, već učestalost i slijed aktivacije aritmije može potaknuti daljnje remodeliranje (66,67).

Modulatori koji su, čini se, uključeni u aritmičko remodeliranje su katekolamini, slobodni radikali kisika, angiotenzin konvertirajući enzim (engl. "angiotensin-converting enzyme", ACE), angiotenzin II, citokini i dušični oksid (engl. "nitric oxide", NO), od kojih svaki djeluje putem specifične signalne kaskade da bi promijenio srčani fenotip (68).

Drži se da je porast mase LV prvenstveno povezan s porastom stresa na kraju sistole, što uključuje sistolički krvni tlak. S obzirom na to, izgleda da je direktna povezanost između povećane LVM i povišene kasne sistoličke komponente tlačnog vala nastale od ranije refleksije vala, posredovana povećanim stresom na kraju sistole.

U studiji Verdecchia i suradnika (69) jači utjecaj sistoličkog krvnog tlaka od tlaka pulsa se zadržao ne samo u korelaciji s LVM već i u korelaciji s relativnom debljinom stijenke (engl. "relative wall thickness", RWT). U ranijim studijama u kojima je ispitivana rastezljivost arterijske stijenke aplanacijskom tonometrijom, RWT (ali ne LVM) je pokazala izravnu povezanost s krutošću arterija (69).

Povećani odbijeni valovi od arterijske stijenke krute uslijed starenja mogu potaknuti rast miokarda, dok je porast sistoličkog tlaka oslabljen povećanim kapacitetom proširene aorte. Alternativno, čimbenici rasta koji utječu na srce mogu također utjecati na arterijsko stablo izazivajući na taj način usporedan porast veličine srca i aorte (70).

1.3.3. Energetski metabolizam. Postoji pomak u energetskom metabolizmu prema anaerobnoj proizvodnji adenozin trifosfata kroz glikolizu (61).

Srce koje zatajuje gladuje za energijom, vjerojatno zbog nekoliko dodatnih čimbenika koji se uključuju u proces prilagodbe. Oštećen je kapacitet sinteze adenozintrifosfata (engl. "adenosine triphosphate", ATP) preko kreatin kinaze. Stoga u krajnje ekstremnim slučajevima energetski deficit može oštetiti kontraktilnu sposobnost. U zatajivanju srca kompenzacijski se mehanizam zbiva uporabom adenil kinaze kao alternative (61).

1.3.4. Kontraktilni proteini. Tlačno opterećenje potiče pomak izomiozina od brze ka sporij izoformi. Taj pomak se događa u pretkljetkama svih sisavaca, uključujući ljude. U ljudskim kljetkama situacija nije jasna (71). Normalne kljetke čovjeka uglavnom su sastavljene od sporog izomiozina i prijelaz u brzu izoformu varira od nule do 3-9%. Mehaničko opterećenje obično nema učinka na kontraktilne proteine (72). Najnovija istraživanja su pokazala visoke koncentracije brzog izomiozina glasničke ribonukleinske kiseline (engl. "messenger ribonucleic acid", mRNA) u normalnim kljetkama pa se sugerira da smanjenje brzog miozina može imati ulogu u regulaciji istisne frakcije (73).

1.3.5. Adrenergički sustav. U zatajivanju srca je oslabljen odgovor na β -adrenergičku stimulaciju, a posljedica je smanjene gustoće β -adrenergičkih receptora, adenilat-ciklaze i smanjene aktivnosti kinaze β -adrenergičkih receptora te povećanja α_1 -2. U kompenziranoj srčanoj hipertrofiji smanjena gustoća adrenergičkih receptora sudjeluje u adaptacijskom programu. Odgovarajući gen nije aktiviran mehaničkim stresom, srce je veće, a gustoća receptora smanjena. Tijekom zatajivanja srca povišena razina katekolamina u plazmi je odgovorna za smanjenu ekspresiju adrenergičkih receptora (61).

1.3.6. Srčana autokrina funkcija. Dušični oksid je sintetiziran od strane polimorfne porodice sintetaza NO. Glavni fiziološki učinak NO na funkciju miokarda je povećanje rastezljivosti klijetke. U fiziološkoj koncentraciji to se postiže kroz proces fosforilacije cikličkog gvanozin monofosfata (engl. "cyclic guanosine monophosphate", cGMP) (74). Za vrijeme tlačnog preopterećenja ekspresija izoformi sintetaze NO varira s težinom bolesti. Novi izvještaj (75) pokazuje da u bolesnika s dilatativnom neishemijskom kardiomiopatijom istisna frakcija LV pozitivno korelirala s ekspresijom miokardijalnog NO kod biopsije endomiokarda LV i da je razina ekspresije ovih enzima viša u bolesnika s umjerenom disfunkcijom nego li u terminalnom srčanom zatajenju.

Trenutni model tumači da mehaničko istežanje samo po sebi pobuđuje ekspresiju sintetaze NO koja zatim rekapitulira fetalni program (74,75). Povećano stvaranje NO je uključeno u proces prilagodbe. Količina sintetaze NO smanjuje se samo kada se funkcija miokarda progresivno smanjuje, dodajući novi parametar disfunkciji miokarda. Smanjena ekspresija sintetaze NO vjerojatno je posljedica djelovanja nemehaničkih čimbenika koji potiču staničnu smrt.

1.3.7. Atrijalni natriuretski peptid (engl. "atrial natriuretic peptide", ANP). U normalnim okolnostima ANP je prisutan samo u pretklijetkama, a njegova prisutnost u klijetkama općenito se drži specifičnim pokazateljem mehaničkog preopterećenja klijetki. To shvaćanje je nedavno dijelom poljuljano pokusima s transgenskim modelom kardiomiopatije, koji je pokazao da hipertrofija nije uvijek praćena povećanom prisutnošću ventrikularnog ANP. Stanice s ANP su nađene u patološkom tkivu, upućujući da sinteza ANP može odražavati i hemodinamsko opterećenje i arhitekturu tkiva (76).

1.3.8. Ekscitacijsko-kontrakcijsko spajanje. Ekscitacijsko-kontrakcijsko spajanje miokarda uključuje otvarenje ("gating") kalcijских kanala L-tipa ovisnih o voltaži, što rezultira lokalnim porastom kalcijских iona, a zatim njihovim otpuštanjem kroz rianodinske receptore što olakšava blizina tih sastojnica u dijadama (61).

U HCMP sada je dobro potkrijepljena pretpostavka smanjene ekspresije kalcijске adenozintrifosfataze (ATP-aze) sarkoplazmatskog retikuluma i kanala koji otpuštaju kalcij (77).

1.3.9. Citoskelet. Nekoliko istraživanja je, uz tlačno opterećenje, otkrilo brzu i trajnu reorganizaciju staničnog skeleta, uključujući mikrotubule i β -aktin koji može igrati vodeću ulogu u fenotipskim promjenama (78). Trajne promjene u mikrotubulima obznanjene su nedavno (79), a model kontraktilne disfunkcije utemeljen na mikrotubulima razvijen je na mačkama od strane Cooper-ove grupe (79). Drugi proteini staničnog skeleta također mogu igrati ulogu održavanja određenog stupnja ukočenosti kardiomiocita, kao titin, desmin ili vinkulin. Integrini su proteini stanične površine koji povezuju izvanstanični matriks na stanični skelet. Pojačana regulacija nekoliko integrina uočena je nakon indukcije hipertrofije u štakora i mačaka (80).

1.3.10. Stanična smrt. Stanična smrt uzrokuje gubitak kontraktilnog tkiva, kompenzacijsku hipertrofiju i reparativnu fibrozu. Stanična smrt može biti apoptotička, što znači genetski programirana kao za vrijeme razvoja i neapoptotička (tzv. nekroza).

Tlačno preopterećenje može potaknuti apoptozu. Zamatanje aorte u štakora rezultira valom apoptoze kardiomiocita koji doseže vrhunac sedmi dan, sugerirajući da je apoptoza regulacijski mehanizam koji sudjeluje u poticanju procesa hipertrofije (81). Ipak, u ovom trenutku je nemoguće odrediti da li je apoptoza neizravno odgovorna za

kontraktilni deficit ili je, kako se sugerira, posljedica tlačnog preopterećenja. Nekoliko podataka je pokazalo da je apoptoza u zatajivanju srca pokretana mnogim odrednicama uključujući mehaničke poticaje, citokine, vazoaktivne peptide i hormone (82).

Hipertrofija miocita može uzrokovati produljenje trajanja akcijskog potencijala, a povećanje intersticijalne fibroze može biti udruženo sa smanjenjem amplitude akcijskog potencijala i membranskog potencijala, skraćenim trajanjem akcijskog potencijala ili električnim mirovanjem (83,84). Distribucija ovih procesa u hipertenzivnom srcu je nehomogena i stoga može uzrokovati povećanu QT disperziju. Štoviše, patološka fibroza nakon gubitka miocita može izolirati snopiće očuvanih miocita, dovodeći do anizotropije tkiva i pospješujući "re-entry" kruženja. Uslijed toga mogu postati učestaliji kasni potencijali i povećati se okidajuća aktivnost, a prag za fibrilaciju biti smanjen u hipertrofiranim miocitima (85).

1.4. Patohistološke promjene u LVH

Miociti predstavljaju trećinu svih stanica miokarda. Nekardiomiociti čine preostale dvije trećine i uključuju endotelne i glatke mišićne stanice intramuralne koronarne vaskulature i fibroblaste smještene u intersticijalnom i perivaskularnom prostoru (86,87). Povećana masa miokarda ili hipertrofija klijetki, određena je rastom srčanih miocita. Hipertrofija miocita može i ne mora biti praćena porastom nekardiomiocita i ponavljanjima u strukturi tkiva.

Vjerojatno je kakvoća, a ne količina miokarda odgovorna za disfunkciju klijetke, aritmije i povećan rizik za kardiovaskularne događaje kao što su zatajivanje srca i iznenadna srčana smrt (88).

Kod atleta je rast mišićnih i nemišićnih dijelova srca proporcionalan. Homogenost tkiva je očuvana. Hipertrofija je fiziološka i nema pridruženog rizika od zatajivanja srca ili iznenadne srčane smrti.

Masa LV u atleta je usporediva sa LVH u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom blagog do izrazitog stupnja. Ipak, u hipertenzivnoj bolesti srca homogenost tkiva naginje heterogenosti kao neproporcionalnom uključivanju nekardiomiocitnih stanica, što vodi k patološkom remodeliranju tkivne strukture. Na primjer, fibroblasti doprinose perivaskularnoj fibrozi koja okružuje intramuralne koronarne arterije i arteriole i proteže se u obližnji intersticijalni prostor. Ova perivaskularna/intersticijalna fibroza nije rezultat ni rasta miocita niti nekroze. Ona predstavlja reaktivni proces. Zadebljanje medije koronarnih arterija u hipertenzivnoj bolesti srca je posljedica hipertrofije i/ili hiperplazije glatkih mišićnih stanica. Mikroskopski ožiljci, reparativna fibroza nadomješta gubitak miocita zbog nekroze (apoptoza nije praćena fibrozom). Ovo zajedničko remećenje tkivne strukture, zajedno s hipertrofijom, atrofijom, apoptozom i nekrozom miocita stvara patološku hipertrofiju (88).

Opsežno strukturno remodeliranje srčanog izvanstaničnog matriksa u hipertenzivnoj bolesti srca, koja zahvaća lijevu i desnu klijetku, analizirana je svjetlosnim i skenirajućim elektronskim mikroskopom (89-91). U nedavno objavljenju studiji Rossija (92), u srcima s blagom hipertrofijom dabivenim nakon smrti, primijećeno je difuzno nakupljanje intersticijalnog fibrilarnog kolagena. Uključene su i sastavnice kolagene mreže koja okružuje skupine mišićnih vlakana (perimysium) i pojedina mišićna vlakna (endomysium). U reaktivnom nakupljanju izvanstaničnog matriksa nisu pronađeni znaci ožiljnog tkiva. Opseg te difuzne intersticijalne fibroze raste progresivno u srcima s umjerenom i izrazitom hipertrofijom i uključuje

perivaskularnu fibrozu intramuralnih koronarnih arterija i pojavu nadomjesne fibroze ili mikroskopskih ožiljnih žarišta. Ovi nalazi naglašavaju reaktivnu i ekstenzivnu prirodu rasta matriksa nađenog u hipertenzivnoj bolesti srca. Remodeliranje matriksa samo po sebi doprinosi opterećenju miocita i stoga je odrednica rasta miocita.

Strukturno remodeliranje matriksa oštećuje koronarnu vazomotornu reaktivnost (93,94) i pojačava krutost tkiva, predisponirajući osobe s hipertenzivnom bolesti srca prema povećanom riziku od kardiovaskularnih događaja, uključujući ishemiju miokarda i infarkt, dijastoličku i sistoličku disfunkciju LV sa simptomatskim zatajivanjem srca i aritmijama koje mogu dovesti do iznenadne srčane smrti (7,95). Nije količina već kakvoća miokarda ona koja odjeljuje hipertenzivnu bolest srca od adaptacijske hipertrofije u atleta. Štoviše, takvo štetno remodeliranje nemuskularnih dijelova srca nije posljedica hipertenzije. Umjesto toga, porast arterijskog tlaka više je posljedica sistemskog arterijskog remodeliranja (96).

1.4.1. Stimulatori i inhibitori rasta. Oni su normalno u međusobnoj ravnoteži sa suprotnim učincima na stanice i pretvaranje matriksa. Prekomjerna proizvodnja stimulatora izazvana je oštećenjem tkiva. To u početku služi za popravljjanje cirkulacijske homeostaze (napr. vazokonstrikcija, retencija soli i vode). U stimulare rasta spadaju angiotenzin II, aldosteron, deoksikortikosteron, endotelini i katekolamini. Inhibitori rasta imaju suprotno biološko djelovanje. U njih se ubrajaju NO, bradikinin, prostaglandini, natriuretski peptidi i glukokortikoidi. Stimulatori su uključeni u faze obnove tkiva koje obuhvaćaju upalu i fibrogenezu (97,98). Gubitak povratne regulacije koja normalno postoji između proizvodnje stimulatora i inhibitora je razlog remodeliranja vezivnog tkiva. Suvišak stimulatora, bilo zbog prekomjerne proizvodnje,

bilo zbog relativnog suviška kao posljedice smanjene proizvodnje inhibitora, može uzrokovati fibrozu (99).

Angiotenzin II sudjeluje u normalnoj regulaciji strome organa izazivajući razrjeđivanje i zgušnjavanje vezivnog tkiva, kao i fibroznog tkiva koje prati zacjeljivanje nakon ozljede (98).

Fibroza srca, uključujući klijetke i pretklijetke i druge organe, prati trajni porast cirkulirajućih efektornih hormona sustava renin-angiotenzin-aldosteron (engl. "renin-angiotensin-aldosterone system", RAAS). To se zbiva u oštećenoj perfuziji bubrega pri srčanom zatajivanju ili unilateralnoj stenozu bubrežne arterije (100,101). Fibroza organa može biti posljedica porasta mineralokortikoida zbog adenoma nadbubrežne žlijezde, liječenja aldosteronom ili deoksikortikosteronom (102-105). Homogenost srčanog tkiva je očuvana kada rast miocita, koji je odgovor na povećan tlak u klijetki ili volumno preopterećenje, nije udružen s aktivacijom cirkulirajućeg RAAS. Takva adaptacijska hipertrofija prati kroničnu anemiju, manju arteriovensku fistulu, atrijski septalni defekt ili hipertireozu.

1.4.2. Gubitak recipročne regulacije i manjak lokalnih inhibitora. Kroz djelovanje inhibitora rasta kao što su NO i bradikinin, endotel je usko uključen u regulaciju vaskularne strukture, uključujući adventicijski ili perivaskularni kolagen (88).

Numaguchi i suradnici (106) su pronašli da je trajna inhibicija sinteze NO povezana s porastom omjera stijenka-lumen i porastom perivaskularne fibroze u intramiokardijalnim koronarnim arterijama u štakora tretiranih s N-nitro-L-arginin metil esterom (engl. "N-nitro-arginine methyl ester", L-NAME). Ovakvo remodeliranje nije se moglo spriječiti dodavanjem hidralazina u depresorskoj dozi koja sprječava pridruženu hipertenziju. Hou i suradnici (107) su primijetili da je dodavanjem stimulatora (odnosno

angiotenzina II) uz L-NAME, pojava kardijalne fibroze bila ubrzana, a prethodila joj je povećana ekspresija gena kodiranih za izvanstanični matriks, invaziju makrofaga i proliferaciju fibroblasta. Antagonist angiotenzinskih AT₁ receptora ili prekursor NO, L-arginin, spriječili su taj odgovor. Takemoto i sur. (108) su primijetili da je takvo remodeliranje koronarne vaskulature nakon 1, 4 i 8 tjedana liječenja s L-NAME, praćeno porastom aktivnosti tkivnog ACE i imunodetektabilnim ACE na stranama perivaskularne fibroze te da takvo remodeliranje može biti oslabljeno ACE inhibitorom, ali ne i depresornom dozom hidralazina. Katoh i sur. (109) su pronašli da je mRNA i broj angiotenzinskih AT₁ i AT₂ receptora bio povećan ("upregulated") u štakora s koronarnim remodeliranjem tretiranih s L-NAME.

Tako je u štakora tretiranih s L-NAME evidentno uplitanje ACE i lokalnog angiotenzina II (engl. "angiotensin II", AT II) u regulaciju remodeliranja koronarne vaskulature fibroznim tkivom preko povećanja ekspresije transformirajućeg čimbenika rasta - β_1 (engl. "transforming growth factor- β_1 ", TGF- β_1 "). NO nastao u endotelnim stanicama normalno suprimira taj odgovor održavajući koncept recipročne regulacije koji uključuje stimulatore i inhibitore rasta. Štoviše, jasno proizlazi da hipertenzija nije odgovorna za fibrozni odgovor tkiva. Konačno, samo je određeni segment koronarne arterijske cirkulacije (male arterije i arteriole) pogođen procesom remodeliranja. Potaknut je usmjeravanjem upalnih stanica monocitne linije na ta mjesta. Prisutnost miofibroblasta i njihova transkripcija te sinteza nitastog kolagena izaziva posljedičnu perivaskularnu fibrozu (88).

U svakom slučaju, ekspresija ACE je sastavni dio upalnog vaskularnog fenotipa koji zahvaća intramuralnu koronarnu cirkulaciju.

1.4.3. Gubitak recipročne regulacije i suvišak cirkulirajućih stimulatora. Perivaskularna fibroza malih intramuralnih arterija i arteriola desne i lijeve klijetke javlja se u štakora s endogenom aktivacijom RAAS zbog jednostrane stenoze renalne arterije ili kada su štakori tretirani egzogenim AT II ili aldosteronom uz dodatak soli. Reninska aktivnost u plazmi i aktivacija RAAS prati kirurški izazvanu ishemiju bubrega, a trajanje tog hormonskog odgovora ovisi o sposobnosti ishemičnog bubrega. Aktivnost plazmatskog renina i cirkulirajućeg AT II je suprimirana davanjem aldosterona. U modelu s AT II koronarno remodeliranje se javlja unutar prva dva tjedna tretmana i progresivno se pogoršava kontinuiranim tretmanom do zahvaćanja intersticijalnog prostora. Epikardijalne koronarne arterije nisu zahvaćene. Porast ekspresije kolagena, što dovodi do perivaskularne fibroze, javlja se u obje klijetke i obje pretklijetke u četvrtom tjednu primjene aldosterona i tada postaje izrazitija, uz intersticijalnu fibrozu za vrijeme kontinuiranog davanja (100,110-112).

ACE inhibitor sprječava koronarno vaskularno remodeliranje u renovaskularnoj hipertenziji. Antagonist aldosteronskih receptora sprječava takvo remodeliranje na aldosteronskom/sol modelu čak i u nedepresornoj dozi, koja ne sprječava hipertenziju i LVH ili u depresornoj dozi koja doseže te učinke (88).

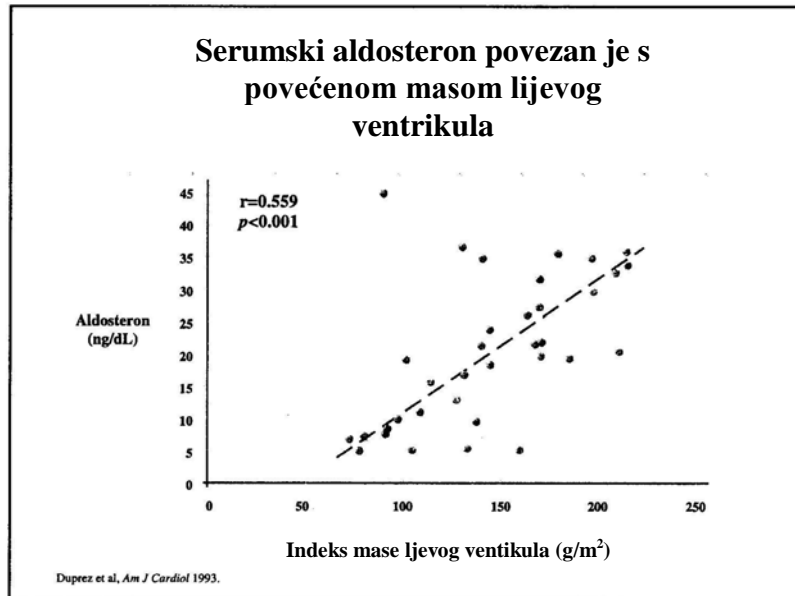
Vrlo je vjerovatno da porast cirkulirajućeg AT II ili kronično povišene vrijednosti mineralokortikoida uz dodatak soli imaju izravan utjecaj na strukturu koronarne vaskulature zahvaćajući određeni segment koronarne arterijske cirkulacije. Ni pojava hipertenzije niti hipertrofija kardijalnih miocita ne može se smatrati odgovornom za perivaskularnu fibrozu. Hipertrofija miocita (ili LVH) s druge strane je određena uvjetima opterećenja klijetki, a ne porastom cirkulirajućeg AT II, aldosterona ili dezoksikortikosteroida. Ostali hormoni, kao hormon rasta i tiroksin djeluju trofički na

srčane miocite. Dugotrajno povišene vrijednosti ovih hormona u cirkulaciji dovode do biventrikularne hipertrofije (88).

Davanje aldosterona kroz šest tjedana je izgleda praćeno pojavom upalnih stanica, proliferacijom fibroblasta i vezivanjem ACE visoke gustoće, što okružuje buduća mjesta parivaskularne fibroze, a zahvaća srce i sistemske organe (101).

Antagonisti AT₁ receptora sprječavaju fibrozu. Robert i sur. (113) su pronašli da su antagonisti AT₁ receptora jednako učinkoviti kao i spironolakton u sprječavanju sinteze nitastog kolagena tip I i III iz mRNA i sprječavanju srčane fibroze. Zanimljivo je da je ekspresija i gustoća AT₁ receptora bila povišena nekoliko puta pri tretmanu aldosteronom, a spriječena antagonistom receptora, uplićući tako taj mineralokortikoid u regulaciju AT₁ receptora (88).

Kardijalni metabolizam kolagena moguće je mjeriti pomoću seroloških markera. Visoke vrijednosti serumskog prokolagen tip III N-terminalnog peptida (P III P) povezane su s visokom smrtnošću i češćom hospitalizacijom. Vrijednosti ovog peptida i prokolagen tip I karboksiterminalnog peptida (P I P) su povišene u esencijalnoj hipertenziji (114), što pokazuje da je u hipertenziji povećana sinteza kolagena. U esencijalnoj hipertenziji je smanjena i razgradnja kolagena, što potiče razvoj fibroze u srcu, krvnim žilama i bubrezima (115). Spironolakton smanjuje vrijednosti serumskih markera sinteze kolagena i usporedno s time smanjuje smrtnost bolesnika, najviše upravo u skupinama s najvećim vrijednostima prokolagen peptida. Smanjenje fibroze smanjuje sklonost neujednačenom ventrikularnom vremenu provođenja impulsa te stoga i mogućnost nastanka ventrikularne "re-entry" aritmije (105). Serumski aldosteron povezan je s povećanom masom lijeve klijetke (slika 1) (116).



Slika 1. Povezanost između koncentracije aldosterona u serumu i indeksa mase lijeve klijetke (116).

Oštećeno rastezanje srčanih stanica u kulturi potiče sintezu AT II koji mijenja strukturu i elektrofiziologiju stanica (117-120). AT II može potaknuti električno remodeliranje koje mijenja repolarizaciju i strukturno remodeliranje koje utječe na provođenje impulsa (121).

Sinteza aldosterona stimulirana AT II može rezultirati produženim, progresivnim promjenama na miocitima i proliferacijom fibroblasta, hipertrofijom i odlaganjem kolagena, neovisno o njegovim učincima na homeostazu soli i vode (122).

Neke eksperimentalne (123) i kliničke (124) studije su pokazale da sporadični porast i varijabilnost krvnog tlaka mogu biti štetni. Promjene krvnog tlaka vezane uz stres mogu biti mehanički podražaj na miocite, mogu aktivirati protein sintetazu i hipertrofiju. Ovaj proces može biti posredovan sintetazom AT II u srčanom tkivu. Simpatička nervna aktivnost srca također može utjecati na rast miocita. LVH povezana

je sa sniženom barorefleksnom osjetljivošću, što može biti uzrokom povećane varijabilnosti krvnog tlaka (125).

1.4.4. Fiziološka i patohistološka uloga magnezija i implikacije u hipertenziji. Male promjene u razini izvanstaničnog magnezija (engl. "magnesium", Mg) ili koncentraciji slobodnog staničnog magnezija mogu imati značajan utjecaj na podražljivost srca, vaskularni tonus i kontraktilnost. Tako Mg može biti važan u fiziološkoj regulaciji krvnog tlaka, dok promjene u metabolizmu staničnog Mg mogu doprinijeti porastu krvnog tlaka (126).

Povećana koncentracija izvanstaničnog Mg izaziva vazodilataciju i slabi vazokonstrikciju izazvanu agonistima, dok sniženje koncentracije izaziva kontrakciju i pojačava vazokonstrikciju izazvanu agonistima. Mg vjerovatno utječe na Ca koji ima važnu ulogu u regulaciji rada miokarda, endokrinoj i bubrežnoj sekreciji i kontrakciji glatkih mišića (127,128).

1.5. Proaritmijski rizik

LVH je najvažniji samostalan kardiovaskularni čimbenik rizika nakon životne dobi. To se dijelom objašnjava povezanošću LVH sa povišenim krvnim tlakom, ishemijskom bolešću srca i debljinom, ali LVH neovisno doprinosi kardiovaskularnom riziku (5-7,129). Smrtni događaji, uključujući iznenadnu srčanu smrt, su tri puta češći u bolesnika sa LVH (5,6).

Rizik od srčane smrti povećan je u bolesnika s hipertenzijom. Ostaje visok čak i kada ne postoji pridružena koronarna bolest (130) i ne ukida se antihipertenzivnim liječenjem (131). Srčana smrtnost, a posebice rizik od iznenadne srčane smrti, mnogo je

viši u bolesnika koji su razvili LVH (5,7,132). Sugerirano je da u toj grupi bolesnika iznenadna smrt može biti u vezi s povećanim brojem ventrikularnih ekstrasistola (engl. "ventricular premature beats", VPB) koje se često vide u toj populaciji (133,134). Iako nepostojane ventrikularne aritmije ne predstavljaju jasan dokaz povećanog rizika od kardiovaskularne smrti u hipertoničara, podaci iz Framinghamske studije sažeto ukazuju da asimptomatske VPB povećavaju rizik od smrti kada postoji LVH (135). Štoviše, nova studija Galiniera i suradnika (136) ukazuje da su nepostojane ventrikularne aritmije neovisan predskazatelj srčane smrti u bolesnika s hipertenzijom.

Arterijska hipertenzija je najčešći uzrok kroničnog tlačnog preopterećenja LV, a LVH predstavlja opći strukturni mehanizam adaptacije srca kao odgovor na kronično tlačno preopterećenje. LVH je povezana s povećanom incidencijom neželjenih kardiovaskularnih događaja (4). Mogući mehanizmi uključuju povećanu vulnerabilnost hipertrofičnog miokarda na ishemično oštećenje i povećanje aritmogeneze (137,138). Štoviše, bolesnici s hipertenzijom i LVH imaju simptome i znakove ishemije miokarda u odsutnosti značajne koronarne stenoze (139,140). To može biti u vezi sa smanjenim vazodilatativnim kapacitetom koronarnih arterija (141,142). Neki istraživači su to dokazali u odsutnosti opstruktivne koronarne bolesti (143,144). Vazodilatacija ovisna o endotelu u epikardijalnim i intramuralnim koronarnim arterijama bila je oštećena u hipertenzivnoj bolesti. Remodeliranje koronarnih arterija je aktivan proces u hipertenziji i LVH. Kao odgovor na povišen arterijski tlak mijenja se struktura krvnih žila. Povećanje dimenzije lumena u LVH može predstavljati adaptaciju da se održi brzina koronarnog protoka i smanji trajni stres (145,146). Ipak, veza između ovih funkcionalnih i strukturnih promjena u koronarnoj cirkulaciji u bolesnika s hipertenzijom i LVH nije potpuno jasna (147).

Patološke promjene povezane s nastankom ektopičnih impulsa u LVH su multifaktorijalne i uključuju povećanje miocita, širenje kolagenog matriksa, fibrozu, subendokardijalnu ishemiju i hipertrofiju medije koronarnih arterija. To usporava homogeno širenje impulsa kroz miokard. Aritmogeni supstrat u LVH mogu objasniti "re-entry" mehanizmi kao što su rastezanje niti, anizotropija i okidajuća aktivnost zbog doknadnih potencijala, ovisna o aktivaciji sporih kalcijских kanala. Ostale varijable koje mogu igrati ulogu u pojavi ventrikularnih aritmija u hipertenzivnih bolesnika s LVH su starija dob, ishemija miokarda, povećan volumen LV, a prema nekima i utjecaj diuretika (148).

Dio rizika u vezi je s proaritmijским elektrofiziološkim fenotipom hipertrofičnog miokarda. Najčešće uočavana nenormalnost je produljenje trajanja akcijskog potencijala i refrakternost, što stvara uvjete za aritmije na temelju rane ili kasne naknadne depolarizacije i okidačke aktivnosti. Uz to, neujednačeno produljenje akcijskog potencijala u LVH može biti proaritmijско zbog izazivanja povećane disperzije repolarizacije ili refrakternosti i pospješivanja "re-entry" mehanizama. Inducirana okidačka aktivnost i druge ventrikularne aritmije su također povezane s oštećenim kretanjem staničnog kalcija zbog promjene gustoće rianodinskih receptora i Ca^{2+} -ATP-aze sarkoplazmatskog retikuluma. Svojstva teške LVH su usporavanje i frakcioniranje provođenja kroz klijetku, stvaranje uvjeta za "mikro-re-entry" i aritmogenezu, kao i pojava I_f struja koje mogu biti izvor povećanog automatizma (149).

Proaritmijский potencijal LVH povezan je također s postojanjem koegzistirajućih vanjskih čimbenika. Najvažnija proaritmijска povezanost LVH je ona s ishemijom miokarda. Ostala stanja uključuju neuroendokrine čimbenike, stres ventrikularne stijenke ili poremećaj elektrolita. Elektrofiziološki mehanizmi međudjelovanja ovih vanjskih čimbenika i LVH nisu još potpuno razjašnjeni (149).

Markeri električne nestabilnosti miokarda klijetki (abnormalna repolarizacija i kasni potencijali) (148,150) često su primijećeni u bolesnika s hipertenzijom i ventrikularnim aritmijama te LVH. Ovo se ne odnosi na hipertoničare s ventrikularnim aritmijama bez LVH.

1.5.1. QT interval i QT disperzija. U hipertenziji je LVH čimbenik rizika za ventrikularne aritmije opasne po život i za iznenadnu srčanu smrt. Hipertrofična klijetka može stvoriti uvjete za produljenje QT intervala i nehomogen oporavak podražljivosti, što može povisiti aritmogeni rizik (83,151). Varijabilnost trajanja QT intervala između različitih odvoda elektrokardiograma (QT disperzija) odražava regionalne razlike u vremenu oporavka miokarda, što predstavlja elektrofiziološki supstrat za aritmije zbog veće vulnerabilnosti za "re-entry" ili ranu depolarizaciju (83). Značajna QT disperzija nađena je u bolesnika sa sindromom produljenog QT intervala (152), s preboljelim infarktom miokarda (153), kroničnim zatajivanjem srca (154), hipertrofijskom kardiomiopatijom (155) i bila je predskazatelj povećane smrtnosti u tim kliničkim stanjima. Također je pokazano da povećana QT disperzija može biti povezana s LVH u mladih i sredovječnih hipertoničara (84,156).

Masa LV se progresivno povećava kroz cijeli život, čak i u zdravih normotenzivnih osoba (157). Epidemiološki podaci ukazuju na to da su stariji bolesnici s LVH pod povećanim rizikom za iznenadnu srčanu smrt i kardiovaskularne bolesti (158). "Bronx Aging Study" je pokazala tijekom desetogodišnjeg praćenja da osobe s LVH u elektrokardiogramu (engl. "electrocardiogram", ECG) imaju 2,4 puta veću ukupnu smrtnost, 2,7 puta veću CV smrtnost i druge cerebrovaskularne događaje (159). U toj staroj populaciji povećan rizik za smrtnost od koronarne bolesti je bio povezan sa

produljenim korigiranim QT intervalom (QTc) (korigiranim prema srčanoj frekvenciji) (85).

QT prolongacija i disperzija su pokazatelji nenormalnosti u repolarizaciji klijetki što, može značiti prisutnost funkcionalnih "re-entry" proaritmjskih krugova. Nekoliko studija je pokazalo da su QT interval i kasni potencijali nenormalni kada postoji LVH i ventrikularna ekstrasistolija. Važno ograničenje ovih studija je nedostatak kontrolne normotenzivne skupine s aritmijama (160).

Framinghamska studija je pokazala da bolesnici s LVH imaju trostruki porast incidencije akutnog infarkta miokarda i peterostruki porast incidencije iznenadne srčane smrti (161). Još uvijek se istražuje veza između iznenadne smrti i ventrikularnih aritmija u bolesnika s hipertenzijom i LVH. Ipak, aritmogeni učinak LVH je dobro utvrđen (138,162). QT interval predstavlja u elektrokardiogramu trajanje ventrikularne depolarizacije i repolarizacije. Produljenje QTc intervala je pokazatelj povećanog rizika za maligne ventrikularne aritmije i iznenadnu srčanu smrt (163). Malo podataka je objavljeno u vezi QTc prolongacije i složenih ventrikularnih aritmija u hipertenzivnih bolesnika s LVH (164,156).

QT interval predstavlja vrijeme cjelovite ventrikularne električne aktivnosti uključujući depolarizaciju klijetki, kao i repolarizaciju. Produljenje QT intervala korigiranog prema frekvenciji srca (QTc) drži se pokazateljem povišenog rizika za maligne aritmije i iznenadnu srčanu smrt (163,165). Uz prirodene oblike produljenog QT intervala ova je prolongacija primijećena u hipertrofijskoj kardiomiopatiji (166), kongestivnom zatajivanju srca (167), poremećajima elektrolita (168) i intoksikaciji nekim lijekovima (169,170). Postoji značajna različitost u regionalnoj repolarizaciji i tako postoji različitost QT intervala od odvoda do odvoda u elektrokardiogramu snimanom na površini tijela (171). QT disperzija, kako se definira razlika između

najduljeg i najkraćeg QT intervala snimljenog u bilo kojem od 12 odvoda elektrokardiograma, odraz je regionalne promjenljivosti u ventrikularnoj repolarizaciji. Vjeruje se da ona ima predskazujuću vrijednost u otkrivanju rizika za ventrikularne aritmije (172).

Osobe s LVH imaju posebno visoku incidenciju iznenadne smrti, više od deset puta veću nego osobe bez LVH. Redukcija mase LV u esencijalnoj hipertenziji liječenjem, ohrabrujući je prognostički pokazatelj i predskazuje manji rizik za kardiovaskularne događaje (9). Vrh T vala je lakše odrediti nego završetak. Stoga je određivanje "QT-vrh intervala" iz samo jednog odvoda (I) mnogo praktičniji klinički indeks. Postoje dokazi da je QT-vrh interval korigiran prema najvećoj frekvenciji srca povezan s kardijalnom smrtnošću (173).

Elektrokardiografski QT interval i disperzija korelira s indeksom mase lijeve klijetke (engl. "left ventricular mass index", LVMI) određenim ehokardiografski u skupini izabranih bolesnika s esencijalnom hipertenzijom (174).

QT disperzija ne odražava izravno disperziju vremena oporavka već je uglavnom rezultat varijacija u morfologiji T petlje i pogreške u mjerenju QT intervala. Točnost manualnog i automatskog mjerenja QT disperzije je niska i značajno niža nego kod mjerenja QT intervala. Podudarnost između automatskog i manualnog mjerenja je slaba. Normalne vrijednosti QT disperzije široko variraju od 10 do 71ms. Iako je QT disperzija povećana kod kardijalnih bolesnika u usporedbi s normalnim osobama, a objavljene su i prognostičke vrijednosti QT disperzije, vrijednosti se slabo poklapaju, kako u zdravih osoba i srčanih bolesnika, tako i u onih bez i sa lošim ishodom. U stvarnosti, QT disperzija je gruba i približna mjera cjelovitog tijeka repolarizacije. Vjerojatno samo izrazito nenormalne vrijednosti (odnosno one ≥ 100 ms) izvan granica

pogreške mogu potencijalno imati praktičnu vrijednost, ukazujući na izrazito nenormalnu repolarizaciju.

Pokazalo se da promjene u QT disperziji prate spontano ili inducirano dinamiku patološkog procesa u nekim srčanim bolestima, a liječenje smanjuje QT disperziju (175).

1.6. Elektrokardiografski znaci hipertrofije lijeve klijetke

Elektrokardiografski znaci LVH uključuju povećanje voltaže QRS-kompleksa. Točan mehanizam ovog povećanja nije jasan, ali uz povećanje mase srčanog mišića i drugi čimbenici mogu imati ulogu. To su volumen krvi u srčanim šupljinama, blizina stijenke prsnog koša, svojstva provođenja, smještaj srca u prsnoj šupljini i intraventrikularni i transmuralni tlakovi (176). Elektrokardiografski znaci LVH često su udruženi s nenormalnostima u repolarizaciji, s depresijom ST segmenta i aplaniranim ili negativnim T valovima. To se naziva ECG obrascem naprezanja LV ("ECG left ventricular hypertrophy strain pattern"). Elektrokardiografska LVH je zloslutan glasnik prijeteće kardiovaskularne katastrofe u hipertenzivnih bolesnika, a rizik povezan s LVH je posebno visok kada su prisutne nenormalnosti repolarizacije (132,177). Prisutnost negativnog T vala u ECG za vrijeme odmora je udružena s čestim kliničkim stanjima ishemije miokarda i infarktom, kardiomiopatijom, akutnom plućnom embolijom, nenormalnostima elektrolita i uzimanjem nekih lijekova (176). Prisutnost depresije ST segmenta u ECG uz negativne T valove je udružena s većim rizikom od iznenadne smrti (178,179) i upućuje na koronarnu bolest srca (180). Neki autori su pokazali da su izoelektrični ili negativni T valovi važan pokazatelj koronarne bolesti srca (181).

Katkada ćemo se iznenaditi jer nećemo naći ehokardiografsku potvrdu za postojanje LVH, što samo govori u prilog nesavršenosti elektrokardiografije u

pouzdanom otkrivanju nekih aspekata patologije miokarda (primjerice, kod hipertrofije senzitivnost je veća od specifičnosti). Drugim riječima elektrokardiografska dijagnoza hipertrofije ne mora se poklapati s ehokardiografskom odnosno patoanatomskom dijagnozom hipertrofije miokarda. Nadalje, u slučaju postojanja ECG-znakova hipertrofije ventrikula, pomaci tzv. repolarizacijskog kompleksa tj. ST-T spojnice i T vala nisu više pouzdani pri procjeni možebitne ishemije, slično kao i u slučaju postojanja bloka lijeve ili desne grane (60).

Postoji šest elektrokardiografskih kriterija za LVH:

- Sokolow-Lyon voltažni kriterij (zbroj amplituda S zubaca u V_1 odvodu i R zubaca u V_5 ili V_6 odvodima $>3,5$ mm)(182);

- Romhilt-Estes zbroj bodova (≥ 5 ili ≥ 4 boda)(183). Ovaj skor kombinira voltažu QRS kompleksa i znakove neovisne o voltaži (trajanje QRS kompleksa, smanjenje defleksije najviše točke nekog zupca u ECG-u, povećanje lijevog atrija, devijacija električne osi u lijevo i naprezanje lijeve klijetke). Specifičnost ove metode za LVH iznosi 100% (184);

- spolno specifična Cornellova voltaža ($S_{V_3} + R_{aVL} > 2,8$ mV kod muškaraca i $> 2,0$ mV kod žena) (1,185,186). LVH prema Cornell-ovom kriteriju je i: Cornell-ov produkt > 2440 mm ms (187);

- Framinghamski kriteriji (istovremeno postojanje obrasca trajnog naprezanja i još najmanje jednog od sljedeći voltažnih kriterija: zbroj amplituda R zubaca u I. odvodu i S zubaca u III. odvodu $\geq 2,5$ mV , zbroj amplituda S zubaca u odvodima V_1 ili V_2 i R zubaca u V_5 ili V_6 $\geq 3,5$ mV, S zubac u desnim prekordijalnim odvodima $\geq 2,5$ mV i R zubac u lijevim prekordijalnim odvodima $\geq 2,5$ mV)(188);

- naprezanje lijeve klijetke (depresija ST segmenta $\geq 0,1$ mV s asimetričnim negativnim T valovima u V_2 do V_6 odvodima i lateralnim ili inferiornim perifernim

odvodima; minorne promjene ST-T segmenta se kodiraju kao negativne)(189). Ova metoda je korisna kada ne postoji povećana voltaža QRS kompleksa (182,189), a ima specifičnost 98% za LVH bez jasnih znakova koronarne bolesti i bez uzimanja digoksina (184,190) ;

- Perugia skor, nedavno razvijen od Verdecchia i sur., zahtjeva pozitivan jedan ili više od slijedeća tri kriterija: $S_{V3} + R_{aVL} > 2,4$ mV (muškarci) ili $> 2,0$ mV (žene), naprezanje lijeve klijetke ili Romhilt-Estes skor od pet ili više bodova (184). Ako se uspoređi sa tradicionalnim kriterijima za elektrokardiografsku dijagnozu LVH, Perugia skor pokazuje najveću senzitivnost (34%), na račun blagog sniženja specifičnosti (93%), dok na primjer Cornell-ov voltažni kriterij ima senzitivnost 16% , a specifičnost 97% (3,184,191).

1.7. Parametri povezani s hipertrofijom lijeve klijetke

Hipertenzija je najveći čimbenik rizika za nastanak bolesti koronarnih arterija i LVH. LVH, elektrokardiografski ili ehokardiografski pronađena u hipertenzivnih bolesnika nezavisan je čimbenik rizika za smrtnost i obolijevanje od CV bolesti. Nejasno je da li prisutnost LVH odražava uznapredovaliju i angiografski prošireniju koronarnu bolest (190). Epidemiološke studije su pokazale da je LVH najjači čimbenik rizika za iznenadnu srčanu smrt, ventrikularne aritmije, ishemiju miokarda, koronarnu bolest srca i kronično zatajivanje srca. LVH je prisutna u oko 40% bolesnika s esencijalnom hipertenzijom (12-70%) (18-23), ovisno o dijagnostičkoj metodi. Standardna elektrokardiografija, na primjer, ima ograničenu mogućnost otkrivanja povećane mase lijeve klijetke, čak ako se primijene novi, stroži kriteriji. Određivanje prevalencije LVH povećano je primjenom osjetljivije ehokardiografije (17). LVH se nalazi u 16% odraslih

muškaraca i 19% žena pregledanih ehokardiografski. Postoji čvrsta povezanost između povećane prevalencije LVH i sistemske hipertenzije ili uznapredovale dobi. Često se nalaze etničke razlike u prevalenciji LVH. Kliničke studije pokazuju nestalnu povezanost ventrikularnih aritmija i LVM (137,192,193). Neke studije podupiru (137), dok druge ne podupiru (193) tu povezanost. LVH predstavlja samo mali dio mogućnosti nenormalnog porasta LVM, a primarna ventrikularna aritmija može predstavljati potencijalni mehanizam iznenadne smrti (194).

Ehokardiografija se pokazala osjetljivijim oruđem za otkrivanje LVH i određivanje LVM od drugih neinvazivnih metoda. Općenito je ustanovljeno da je LVM određena ehokardiografski, snažan predskazatelj CV bolesti u osoba s prividno nekomplikiranom esencijalnom hipertenzijom (12,37). Samo su dva centra (7,195) proučavala prognostičku vrijednost LVM u posebnim uvjetima ispitanika s nekomplikiranom esencijalnom hipertenzijom (3).

U različitim bolestima srca je obujam LV važan prognostički pokazatelj i mjerenje obujma određuje liječenje bolesnika. Iako se nekoliko metoda može koristiti za određivanje obujma LV, većina je ograničena svojom invazivnošću, cijenom ili nemogućnosti ponavljanja. Uporaba dvodimenzionalne ehokardiografije za mjerenje obujma LV se oslanja na geometrijske pretpostavke koje ne moraju biti odgovarajuće za oboljele klijetke. Trodimenzionalna ehokardiografija (engl. "real-time 3-dimensional echocardiography", RT3D echo) ima potencijalne prednosti jer ne zahtjeva pretpostavke o ujednačenoj geometriji LV. RT3D echo je nova tehnika sposobna prihvatiti i ujedno prikazati volumetrijske slike srca bez elektrokardiografskog ili respiratornog usklađivanja ("gating") (196).

U hipertoničara se LVH razvija kao prilagodbeni proces koji dopušta srcu normalizaciju povišenog "afterload-a" i štiti sistoličku funkciju. Ipak, kliničke studije ne

pokazuju blisku povezanost između vrijednosti krvnog tlaka i stupnja LVH. Prilagodba LV na povišen krvni tlak u ljudi se pokazala složenijim procesom. U biti, hipertoničari s blagom do umjerenom hipertenzijom pokazuju normalnu masu LV i debljinu stijenke. Drugi bolesnici imaju ekscentričnu LVH koja nije u vezi sa sistoličkom disfunkcijom, već vjerovatnije s povišenim predopterećenjem ("preload") i udarnim volumenom (197,198). Nenormalna geometrija LV u hipertenzivnih bolesnika predskazuje također kardiovaskularne događaje (7,199,200).

Novije studije su pokazale sniženje rizika od kardiovaskularnih događaja nakon smanjenja LVH, neovisno o smanjenju drugih kardiovaskularnih čimbenika rizika (8,9).

Jedna studija je pokazala da je rizik od kardiovaskularnog obolijevanja bio malo veći u osoba s koncentričnom LVH nego u onih s ekscentričnom LVH, ali je uzorak bio mali (7). Koncentrična LVH se drži najopasnijom. Dobro je poznato da geometrija LV i spuštanje tlaka tijekom 24-satnog mjerenja daju nezavisna prognostička saznanja u hipertenzivnih bolesnika. S druge strane proširenje lijeve pretkljetke je povezano s povišenim CV rizikom u arterijskoj hipertenziji (201).

LVH je najjači nezavisan čimbenik rizika za CV obolijevanje i smrtnost, različit od uznapredovale dobi. Studije u mladih, kao i u starih, su pronašle da su različita tjelesna građa (visina, težina, površina tijela i debljina), kao i spol (muški > ženski) i rasa (Afroamerikanci > bijelci) povezani s povećanom masom LV. Različiti pokazatelji hemodinamske funkcije povezani su također s povećanom masom LV u mladih, uključujući krvni tlak u mirovanju i u odgovoru na stresne situacije (stresni "interview-i", video-igre, dinamičko vježbanje) (202-206). Povijest esencijalne hipertenzije u porodici je čimbenik rizika za buduću esencijalnu hipertenziju, a povezana je s povećanom LVM u odraslih. Nekoliko studija je provedeno u mladih i dobiveni

rezultati su dvojbeni (207,208). Neki su pokazali pozitivnu povezanost, a drugi negativnu povezanost između povijesti esencijalne hipertenzije u porodici i LVM (209).

Nekoliko studija je izvijestilo o razlici među spolovima u prilagodbi LV na kronično tlačno preopterećenje. Nije potpuno jasan mehanizam kojim spol utječe na taj proces. To se pokušalo rasvijetliti u LIFE studiji. (186)

Uska veza između sistemske hipertenzije i budućeg nastanka zatajivanja srca upućuje na to da ispitivanje sistoličke funkcije u asimptomatskih hipertenzivnih osoba može biti korisno u poboljšanju stratifikacije kardiovaskularnog rizika. Nastanak LVH doprinosi održanju normalne istisne frakcije unatoč smanjenih mogućnosti miokarda (210,211).

LVH je učestalija u crnaca nego u bijelaca, ali ta je razlika veća kada se LVH utvrđuje elektrokardiografski nego ehokardiografski. Autori su istraživali pretpostavku da su aktualni elektrokardiografski kriteriji manje specifični i stoga manje korisni u crnaca nego u bijelaca (212).

1.7.1. Debljina. Debljina je česta bolest povezana s povećanim obolijevanjem i smrtnošću. Ehokardiografske studije provedene na normotenzivnim i hipertenzivnim bolesnicima su pokazale da je debljina nezavisan čimbenik rizika za LVH i da je snažan predskazatelj smrtnosti (213). Ako se masa LV indeksira mjerama veličine tijela, napr. površinom tijela i visinom, ostaje razlika među spolovima, tako što muškarci imaju veći LVMI. Nove studije ukazuju da indeksiranje LVM suhom tjelesnom masom može ukloniti razlike između spolova uočene u općoj populaciji (214).

1.7.2. Povećanje atriya i supraventrikularne aritmije su često primijećene u hipertrofičnim hipertenzivnim srcima. Ranija promatranja Rizzo-a i sur. (215) istaknula

su istovremenu pojavu povećanja volumena atrijske i LVH što može povećati rizik od proaritmogenih obrazaca snimljenih signalnom elektrokardiografijom. U bolesnika s hipertenzijom često se vidi atrijalna fibrilacija, povezana s dilatacijom atrijske. Ako je ritam ventrikula visok, atrijalna fibrilacija se teško podnosi i može uzrokovati sistemsku emboliju. Tada se preporuča elektrokardioverzija, ukoliko nema kontraindikacija (216).

Bolesnici s esencijalnom hipertenzijom, LVH i ventrikularnim aritmijama imaju povećanu stopu smrtnosti (217).

Ventrikularne aritmije i iznenadna smrt su posebice česti u bolesnika s hipertenzijom i LVH kada se usporede s bolesnicima bez LVH (137,138,218). Asimptomatske ventrikularne aritmije češće se javljaju u hipertenzivnih bolesnika s LVH nego u onih bez LVH (133). U istoj studiji je primijećeno da je broj VPB u kontrolnoj skupini normotenzivnih bolesnika bio približan onom u hipertenzivnih bolesnika bez LVH.

U većoj populaciji iz "Framingham Heart" studije (219) pronađeno je da su ehokardiografski i elektrokardiografski kriteriji za LVH bili u značajnoj korelaciji s povećanim rizikom od ventrikularnih aritmija u muškaraca, a ehokardiografski dokazana hipertrofija je također značajno korelirala s ventrikularnim aritmijama u žena (219). Dokazana je i veza između složenih ventrikularnih aritmija (posebno nepostojane ventrikularne tahikardije) i hipertenzivne LVH u populaciji hipertenzivnih bolesnika bez manifestacija koronarne bolesti (137). Regresija LVH povezana je sa smanjenjem ventrikularne ektopije (220).

U "Framingham Heart" studiji je utvrđeno da LVH u elektrokardiogramu predstavlja značajan CV rizik (221). U osoba sa LVH u elektrokardiogramu ukupna smrtnost je bila povećana pet puta, kardiovaskularna smrtnost osam puta, a iznenadna smrt skoro šest puta u muškaraca i tri puta u žena. Ta veza nije se odnosila samo na

hipertenziju, jer elektrokardiografske promjene u smislu LVH nose same po sebi dio rizika. Multivarijatna analiza je pokazala da u muškaraca rizik od kardiovaskularne bolesti iznosi 1,73 za svakih $50\text{g}/\text{m}^2$ porasta LVM. Odgovarajuća vrijednost u žena je bila 2,12 (5). Relativni rizik od iznenadne smrti je bio u muškaraca 1,7 za svakih $50\text{g}/\text{m}^2$ porasta LVM (5). U izvješću ograničenom na bolesnike s esencijalnom hipertenzijom, multivarijatna analiza je pokazala da su samo dob i LVM na ehokardiografiji bile nezavisno povezane s većom CV smrtnošću (7).

Incidencija supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija u bolesnika s arterijskom hipertenzijom penje se do 96% i deset puta je viša nego u normotenzivnih osoba. Predskazatelji povećanog aritmogenog rizika su LVH, oštećena funkcija LV s povećanim volumenima na kraju sistole i dijastole, kao i kasni potencijali, čija incidencija u slučaju LVH raste sa 7% na 18%. Dulje trajanje hipertenzije u sprezi s povećanim LVMI i većom učestalošću parova i nepostajanih ventrikularnih tahikardija dokumentiranih Holter monitoringom, su prediktori aritmija opasnih po život. Povećana vulnerabilnost klijetke u elektrofiziološkom ispitivanju značajno ovisi o LVH. Regresija LVH događa se usporedno sa smanjenjem broja ventrikularnih ekstrasistola (222).

Hipertenzija je glavni čimbenik rizika za CV bolesti u starijih osoba. LVH je najčešći prilagodbeni proces na kronično tlačno preopterećenje i prepoznata je kao nezavisan čimbenik rizika za povećanu incidenciju iznenadne smrti i aritmijske poremećaje (223).

1.7.3. Tlak pulsa je pokazatelj krutosti velikih arterija i nedavno je istaknut kao važan predskazatelj CV rizika (224). Nekoliko studija provedenih posljednjih godina pokazalo je povezanost između povećanog tlaka pulsa i oštećenja ciljnih organa, odnosno karotida, bubrega i srca (225,226). Sve studije koje su proučavale vezu između tlaka

pulsa i LVM su pokazale pozitivnu povezanost između ove dvije varijable. One su snažne i potencijalno reverzibilne odrednice CV rizika. S patofiziološkog gledišta važno je razumjeti da li je glavna odrednica povećane mase LV veće pulsatilno opterećenje izraženo tlakom pulsa ili stalni porast opterećenja (69,227).

Čini se da je masa LV u hipertenzivnih bolesnika u tješnjoj vezi s perifernim tlakom pulsa i hemodinamskim pulsatilnim opterećenjem nego sa srednjim arterijskim tlakom i trajnim opterećenjem (228).

1.8. Promjene na ciljnim organima

1.8.1. Korijen aorte. Geometrijske i funkcionalne abnormalnosti srednje velikih arterija su povezane s LVH. To je opisano u relativno blagoj, nekompliciranoj hipertenziji. Odnos širine najproksimalnijeg dijela sistemskog arterijskog stabla (korijena aorte) i geometrije LV te njezine funkcije nije istražen u bolesnika s izrazitom hipertenzijom. Cilj dijela LIFE studije bio je ispitati kliničke i ehokardiografske značajke hipertenzivnih bolesnika s proširenjem korijena aorte i vezu geometrije i funkcije srca prema širini aorte u hipertenzivnih ispitanika ("Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) echocardiography substudy") (70).

1.8.2. Karotidne arterije. Povezanost između ateroskleroze karotidnih arterija i remodeliranja srca je zabilježena u nekim studijama (229,230,231). Još je nejasno da li je povećana debljina intime-medije u zajedničkim karotidnim arterijama povezana višom prevalencijom CV bolesti u starijih ljudi. Raso i suradnici (230) pronašli su da bolesnici s LVH imaju značajno povećanu debljinu intime-medije u usporedbi s bolesnicima bez LVH.

1.8.3. Mozak. Pretpostavlja se da postojanje lezija bijele moždane tvari u hipertenzivnih bolesnika predstavlja rani pokazatelj oštećenja mozga. Postojanje lezija bijele moždane tvari u stvari je važan prognostički čimbenik za nastanak moždanog udara (232,233), jedne od najvažnijih kardiovaskularnih komplikacija hipertenzije. Mnoge studije su pokazale da starija dob, hipertenzija, dijabetes melitus i moždani udar ili bolest srca u povijesti bolesti, su najvažniji čimbenici povezani s pojavom lezija bijele moždane tvari (234). Nekoliko oblika hipertenzivnog oštećenja srca kao zatajivanje srca, koronarna bolest srca ili srčane aritmije su povezani s oštećenjem bijele moždane tvari (234), iako uz nejasan patogeni mehanizam (235).

Bikina i sur. (236) su pokazali na uzorku starijih bolesnika iz "Framingham Heart" studije da je LVM povezana s povećanim rizikom od cerebrovaskularnih događaja kao što su moždani udar i tranzitorne ishemične atake. Pretpostavljeno je također da geometrija LV daje prognostičke podatke u smislu nastanka kardiovaskularne bolesti (7) i pojave oštećenja na ekstrakardijalnim ciljnim organima u esencijalnoj hipertenziji. Hipertenzivni bolesnici s koncentričnom LVH imaju izraženija oštećenja ciljnih organa, napr. bubrega ili mrežnice, nego osobe sa drugim tipovima geometrije LV (237,238). Nekoliko studija je pokazalo vezu između LVH i lezija bijele moždane tvari (239,240), no neke druge studije nisu (241). Moguće da su ove razlike nastale zbog karakteristika uzorka jer je većina ispitanika bila starije osobe ili pod antihipertenzivnim liječenjem koje je moglo utjecati na LVH (242) ili leziju bijele moždane tvari (234,243).

1.8.4. Srce. Srce je jedan od najzahvaćenijih organa zbog izravnog učinka povišenog krvnog tlaka (244). LVH je prilagodbeni mehanizam srca na sistoličko preopterećenje

LV. Bolesnici s LVH češće imaju ventrikularne aritmije nego hipertenzivne osobe bez LVH (219,245,246). Veza između LVM i ventrikularnih aritmija je stupnjevita i trajna (246,247). Aritmije koje su opisane u hipertenzivnih bolesnika s LVH su obično pojedinačne preuranjene ventrikularne kontrakcije, često bigemine ili multiformne (219,246,248,249). Postojanje elektrokardiografskih kriterija za LVH predstavlja rizik od povećane incidencije iznenadne smrti, osobito u muškaraca (250). Rizik je veći ako postoje ventrikularne aritmije (219,246,249). Postojanje kasnih potencijala više je povezano s ventrikularnim aritmijama nego li s LVH (251). Antihipertenzivni lijekovi imaju povoljan učinak na CV morbiditet i mortalitet (216).

1.8.5. Bubrezi. Bolesnici s terminalnim zatajivanjem bubrega na redovitoj hemodijalizi imaju povećanu prevalenciju LVH, povezanu s većim morbiditetom i mortalitetom. U ovih bolesnika moguće je naći asimetričnu hipertrofiju septuma i opstruktivne smetnje istoka u izlaznom traktu LV koje mogu doprinijeti lošem ishodu (252).

1.9. Utjecaj antihipertenzivnog liječenja

Esencijalna hipertenzija je najveći čimbenik rizika za CV bolesti (253,254). Obolijevanje i smrtnost od CV uzroka raste upravo proporcionalno s porastom krvnog tlaka, bez evidentnog praga rizika (255).

Antihipertenzivno liječenje smanjuje učestalost kroničnog zatajivanja srca, bubrežnog zatajivanja i moždanog udara (256), ali nije uspjelo polučiti očekivano smanjenje koronarnog morbiditeta i mortaliteta (255,257). Postoje različita objašnjenja, uključujući nepovoljne učinke nekih antihipertenziva na metabolizam ugljikohidrata i lipida (258) te lošu suradljivost s obzirom na režim liječenja. Čak i kada je liječenje

učinkovito, sporedni učinci i cijena lijekova dovode do loše suradljivosti i loše kontrolirane hipertenzije. Stoga je poželjno i nefarmakološko liječenje kao dodatni oblik liječenja.

Aerobno vježbanje umjerenog intenziteta smanjuje krvni tlak u bolesnika s blagom do umjerenom esencijalnom hipertenzijom (259,260). Stoga se preporučuje takvim bolesnicima (254,261). Vježbanje manjeg intenziteta smanjuje rizik od ozljeda i bolesti srca (262), također čini vježbanje prikladnim za većinu bolesnika. Niska cijena, odsustvo nuspojava i CV korist (263), čine vježbanje u cilju snižavanja krvnog tlaka osobito privlačnim.

Bolesnici s krvnim tlakom višim od 180/110 mmHg (oni s teškom hipertenzijom)(261) imaju oko pet puta veći rizik od koronarne bolesti srca od onih s krvnim tlakom od 120/80 mmHg ili nižim. (263) Redovito vježbanje smanjuje krvni tlak u bolesnika sa blagom i umjerenom hipertenzijom, ali njegov učinak u bolesnika s teškom hipertenzijom nije proučen (264).

LVH je važan predskazatelj srčane bolesti i smrti, neovisan o vrijednostima krvnog tlaka. Najbolji učinak na oboljevanje i smrtnost je postignut kada je krvni tlak bio pod nadzorom 24 sata, a srčana hipertrofija se povukla (5,8,195). Uzrok povećanja srca nije potpuno jasan i postoji samo slaba korelacija s vrijednostima krvnog tlaka (265). Učinak se pripisuje prije nekom od hormonalnih čimbenika nego samom porastu krvnog tlaka (266). Sniženje krvnog tlaka antihipertenzivima sprječava ili smanjuje LVH, iako učinak lijekova može biti različit (267). Temeljem prosudbe da je trajno tlačno preopterećenje odgovorno za hipertrofiju srca (i sve druge negativne posljedice hipertenzije), logički se zaključilo da krvni tlak treba biti jednoliko snižen kroz 24 sata. To je dovelo do strogih smjernica Američkog ureda za hranu i lijekove (engl. "American Food and Drug Administration", FDA), tako da svi antihipertenzivni

lijekovi trebaju biti propisani u doznom razmaku koji omogućuje najmanje pedeset postotno sniženje krvnog tlaka u vrijeme najniže koncentracije lijeka ("trough" - pred slijedećim uzimanjem lijeka), u odnosu na vršni učinak ("peak") koji slijedi nakon uzimanja lijeka ("trough to peak" omjer >50%) (268). Zanimanje je posljednjih godina pomaknuto od vršnog učinka antihipertenzivnih lijekova prema njihovom učinku na zadani razmak u doziranju. Da li je ovaj koncept potvrđen i rezultatima liječenja?

Ako netko zanemari uzimanje lijeka, postoje naznake da jedan kraći period nižeg tlaka tijekom 24 sata može biti dovoljan da spriječi razvoj bilo koje nepoželjne posljedice hipertenzije. Tako su hipertoničari koji imaju znatno niži tlak za vrijeme spavanja (poznati kao "dippers"), razvili značajno rjeđe LVH (269) nego li "non dippers", koji su održavali povišen krvni tlak i tijekom noći. Slično tome neki autori (270) su nedavno pokazali da su tri od četiri intraperitonealne bolus injekcije AT II štakorima, što je podiglo njihov tlak tijekom nekoliko sati za vrijeme početnog perioda spavanja, bile dovoljne da izazovu značajni porast indeksa težine srca, čak i kada su njihov 24-satni tlak i srčani rad bili blago povišeni, a normalni tijekom dnevnih sati (271).

Različiti sustavi reguliraju krvni tlak u različito vrijeme dana. U ljudi je potvrđeno da za vrijeme spavanja krvni tlak održava AT II i da u to vrijeme krvni tlak snizuju ACE inhibitori. Ovaj koncept su poduprle studije u kojima je pokazano da se renin i AT II povisuju dok čovjek spava i održavaju na vrijednostima četiri puta višim od normalnih tijekom budnog stanja (270).

1.10. Dijastoličko punjenje

Povezanost između LVM i CV bolesti ne pokazuje prag vidljiv kroz čitav raspon mase LV (5). Jedna od mogućih sastavnica negativnog učinka povećane LVM ili debljine stijenke je učinak na punjenje srca, posebice dijastoličko punjenje.

Dijastoličko punjenje LV je važan dio normalne funkcije srca. Punjenje LV za vrijeme dijastole ovisi teorijski o rastezljivosti miokarda, elastičnosti i opuštanju. Te osobine mogu biti pod utjecajem količine i kakvoće miokarda. U patološkom smislu su abnormalnosti LV u dijastoli povezane s LVH u hipertenzivnih (272,273) i debelih osoba (274). Zadebljana stijenka remeti dijastoličku rastezljivost klijetke, što rezultira porastom tlaka punjenja LV u odnosu na dijastolički volumen. Povećana LVM i debljina stijenke nisu nužno povezani s abnormalnim dijastoličkim punjenjem (275). Iako promatranja u hipertenzivnoj kardiomiopatiji mogu podržavati utjecaj LVM na dijastoličko punjenje, nije sigurno da li takva veza predstavlja ekstrem fiziološke povezanosti između ovih fenotipova (276).

Poznati su brojni faktori koji koreliraju s dijastoličkim punjenjem LV u zdravih osoba. Uska veza između dijastoličkog punjenja i dobi objavljena je u mnogim studijama (277,278). LVM također teži povećanju sa starošću. Stoga je moguće da je normalno smanjenje dijastoličkog punjenja LV rezultat povećane mase miokarda i zadebljanja stijenki LV. Drugi potencijalno važni čimbenici u vezi dijastoličkog punjenja su spol, srčana frekvencija, BMI i krvni tlak (277). Dimenzije LV mogu biti važna nezavisna odrednica dijastoličkog punjenja (276).

Hipertenzivna LVH je povezana s dijastoličkom disfunkcijom. Fiziološku podlogu povezanosti između veličine LV i dijastoličke funkcije treba još razjasniti (276). Pomoću ehokardiografije (M-mode) uspoređen je LVMI i debljina stijenke s pet

parametara dijastoličkog punjenja LV (omjer vršne brzine ranog mitralnog utoka i vršne brzine atrijalnog mitralnog utoka, vrijeme deceleracije ranog mitralnog utoka, izovolumetrijsko vrijeme relaksacije, omjer vršnog sistoličkog i dijastoličkog protoka kroz plućne vene i razlika između trajanja plućnog venskog protoka i atrijalnih valova mitralnog utoka u zdravih osoba) (276).

LVMi je bio značajno veći u muškaraca nego u žena, ali nije bilo razlike među spolovima u dijastoličkom punjenju. Starija dob, krvni tlak i srčana frekvencija pokazali su značajnu korelaciju sa smanjenim dijastoličkim punjenjem. Nijedno mjerenje dijastoličkog punjenja nije koreliralo s LVMi ili debljinom stijenke ni univarijatnom niti analizom multiple regresije, prilagođenom za relevantne kovarijacije. Značajan pad dijastoličkog punjenja u starosti odraz je promjena u kakvoći prije nego u količini tkiva miokarda (276).

1.11. Kratki pregled dosadašnjih saznanja

1.11.1. Opći dio. Nešto preko 20 godina se proučava prevalencija i važnost ventrikularnih aritmija u hipertenzivnih osoba sa i bez LVH. Messerli i suradnici (248) su objavili prve rezultate u tih osoba već 1981. godine. Pronašli su da hipertenzivni bolesnici s LVH u elektrokardiogramu imaju statistički značajno veću incidenciju ventrikularnih aritmija za vrijeme snimanja Holterom nego hipertenzivni bolesnici sa sličnim vrijednostima krvnog tlaka, ali bez LVH ili normotenzivni ispitanici. Ova početna klinička opažanja su potvrđena epidemiološkim rezultatima iz Framinghamske studije i drugim kliničkim izvješćima (219,245,246). Nadalje, veza između LVM ili debljine stijenke i ventrikularnih aritmija je stupnjevita i trajna (246,247).

LVH se razvija kao odgovor na povišeni krvni tlak. U hipertenziji je, međutim, struktura hipertrofiranog miokarda abnormalna. Prevalencija ove hipertrofije je pod utjecajem dobi, spola, tjelesne težine, rase, nasljeđa i stupnja povišenja krvnog tlaka. Ehokardiografijom je moguće na neinvazivan način preciznije otkriti ovu hipertrofiju i njezinu anatomsku podlogu koja nije jedinstvena. Ovakav odgovor srca je uvjetovan hemodinamskim, ali također i nehemodinamskim čimbenicima. Točni mehanizmi još nisu sasvim rasvijetljeni. Humoralni i trofički čimbenici posebno utječu na remodeliranje srca. Primijećeno je da LVH sama po sebi predstavlja nezavisan čimbenik rizika za iznenadnu smrt, ventrikularne aritmije, ishemiju miokarda i zatajivanje srca (6,7). U hipertenziji se vrlo rano primjećuje dijasolička disfunkcija. Progresija prema sistoličkom zatajivanju u umjerenj hipertenziji se obično događa tijekom nekoliko desetljeća. Obzirom na lošu prognozu LVH, savjetuje se reverzija ove anatomske promjene antihipertenzivnim liječenjem, što se pokazalo korisnim. Preliminarni podaci potkrepljuju ovu preporuku (10,11,16). Kontrola krvnog tlaka nekim lijekovima može smanjiti ventrikularnu aritmiju, ali mehanizam ove redukcije nije posve jasan. Osobito je malo informacija o učinku regresije LVH na te aritmije (279).

LVH je moćan predskazatelj koronarne bolesti srca, a ta veza je još čvršća ako je geometrija LV koncentrična (280). Prisustvo LVH snažan je čimbenik rizika za iznenadnu smrt, akutni infarkt miokarda i druge CV bolesti. Glavna odrednica mase LV je hemodinamsko opterećenje. Na proces LVH utječu i demografski parametri (dob, spol, rasa), nutritivni parametri (unos soli, alkohol, debljina) i neuroendokrini čimbenici (AT II, katekolamini, hormon rasta itd.). Ventrikularna ektopija i ozbiljnije aritmije se često vide u bolesnika s LVH. Specifična antihipertenzivna terapija smanjuje LVH, ali nisu svi lijekovi ekvipotentni u tom smislu. Pokazalo se da smanjenje LVH smanjuje za nju vezane aritmije. Ipak treba dokazati da su bolesnici s LVH i ventrikularnom

ektopijom pod povećanim rizikom od iznenadne smrti, nego li oni bez ventrikularne ektopije te da smanjenje učestalosti ventrikularnih aritmija vezanih uz LVH zaista ima kliničku korist koja nadilazi onu dobivenu samo sniženjem krvnog tlaka (11).

1.11.2. Učinci različitih skupina antihipertenziva na hipertrofiju lijeve klijetke. Do 2001. godine su samo četiri studije ispitivale potencijalnu kliničku korist od regresije LVH i pokazale da promjene mase LV mjerene ehokardiografski, mogu imati važan prognostički značaj (8,9). U stvari je primijećeno da osobe kod kojih nije došlo do regresije LVH ili se ona razvila tijekom praćenja, mnogo češće imaju neželjene događaje nego osobe u kojih je LVH regredirala ili nije niti nastala. U tim studijama su promjena LVM tijekom antihipertenzivnog liječenja i dob bolesnika bili najvažniji čimbenici povezani s nefatalnim CV događajima (tablica 4) (38).

Izvori	Broj bolesnika	Prosječno vrijeme praćenja (god.)	LVH u drugoj studiji		Komentar
			da	ne	
Koren i sur., 1991.	166	5.6	29%	9%	samo sažetak
Yurenev i sur., 1992.	3220	4	35%	9%	bez slijepog očitavanja
Muiesan i sur., 1995.	280	10	37%	7%	slijepo očitavanje ehokardiografije
Verdecchia i sur., 1998.	119	3.2	21%	6%	

Tablica 4. Regresija LVH antihipertenzivnim liječenjem (da/ne) i učestalost nefatalnih CV događaja (38).

Mancia i sur. (281) su pokazali da učinkovito dugotrajno antihipertenzivno liječenje koje kontrolira tlak tijekom 24 sata, može značajno smanjiti i čak normalizirati LVH. Neke studije su pokazale da regresija LVH može biti postignuta brže i potpunije

primjenom nekih vrsta lijekova kao što ACE inhibitori i antagonisti kalcijских kanala (282). Liječenje ACE inhibitorima je izazvalo djelomično povlačenje dilatacije i hipertrofije LV u osoba s preboljelim akutnim infarktom miokarda i reduciranom funkcijom LV te u bolesnika uključenih u SOLVD ("Studies of Left Ventricular Dysfunction") studije (283,284). Regresija hipertrofije i povećanje istisne frakcije primijećeno je u bolesnika s dilatativnom kardiomiopatijom liječenih metoprololom (285). Sva ova promatranja upućuju na to da je regresija hipertrofije moguća čak i u uznapredovalim stadijima zatajivanja srca (54).

Ranija istraživanja su pokazala da dihidropiridinski antagonisti kalcijских kanala (286,287) uključujući isradipin (288) mogu biti učinkoviti u smanjenju LVM. Neka izvješća su suprotna (289). Nekoliko autora (142,290,291) je pokazalo da su tiazidski diuretici minimalno učinkoviti u smanjenju LVM. Postoji teorijsko objašnjenje neučinkovitosti diuretika (292) prema kojem oni nisu inhibirali neurohormonske mehanizme hipertrofije ili su ih refleksno aktivirali. U ispitivanju Papademetrioua i sur. (293) postignuto je veće smanjenje LVM hidroklorotijazidom nego isradipinom. Šupljina LV smanjila se za $2,8 \pm 3,3$ mm, što kod isradipina nije uočeno. Ovaj učinak je objašnjen većom redukcijom sistoličkog krvnog talaka hidroklorotijazidom. U TOMHS studiji ("Treatment Of Mild Hypertension Study") (294) diuretik klortalidon je blago smanjio LVM. 2000. godine je objavljena LIVE studija ("Left ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril") (295) koja je pokazala da je diuretik indapamid bio moćniji inhibitor LVH od ACE inhibitora enalaprila.

U studiji PRESERVE ("Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement") Devereux i sur. su željeli testirati da li je enalapril učinkovitiji od nifedipina GITs ("gastrointestinal treatment system") u redukciji LVM. Nakon godinu dana praćenja LVM se smanjila za 26g u skupini

bolesnika liječenih enalaprilom, a 32g u bolesnika liječenih nifedipinom GITs. Učinak na redukciju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka bio je podjednak (296,297). Leenen i sur. (298) komparirali su učinak amlodipina i diltiazema SR ("sustained release") na 24-satni krvni tlak, katekolamine u plazmi i LVM. Rezultati su bili slični u stabilnoj 24-satnoj kontroli krvnog tlaka i umjerenom sniženju katekolamina u plazmi, dok je amlodipin bio učinkovitiji u redukciji LVM tijekom šestomjesečnog praćenja (-10 ± 2 g/m² s amlodipinom prema -6 ± 2 g/m² s diltiazemom). Suprotno kratkodjelujućim kalcijским antagonistima amlodipin i diltiazem SR nisu aktivirali simpatički nervni sustav.

Mayet i suradnici (279) su liječili 26 hipertenzivnih bolesnika ramiprilom uz naknadni dodatak felodipina, kroz šest mjeseci. Dobili su značajnu regresiju LVH, ali se početna redukcija broja VPB nije zadržala duže od šest mjeseci. Dvije ranije objavljene studije s isradipinom i ACE inhibitorom (299,300) imale su pozitivan učinak redukcije LVH na broj VPB. U novijem radu Abrignani, Novo i sur. (301) su uspoređivali učinak četiri antihipertenzivna lijeka i zaključili da atenolol, enalapril i verapamil značajno smanjuju LVMI, dok hidroklorotijazid ne. Samo prva tri lijeka značajno su smanjila učestalost supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija, što je objašnjeno djelomičnom regresijom LVH. Jedna mala brazilska studija (302) dobila je bolji rezultat ehokardiografskih parametara liječenjem amlodipinom nego enalaprilom, ali razlika glede kompleksnih aritmija nije bilo. Jedna sub-studija LIFE studije ("Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension") ispitala je da li redukcija LVM losartanom smanjuje aritmogeni supstrat i ventrikularne aritmije. Nakon šest mjeseci liječenja došlo je do značajne redukcije sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, LVM i LVMI. Međutim nije uočeno poboljšanje niti u jednoj varijabli QT disperzije,

varjabilnosti srčane frekvencije, VPB, parova VPB ili postojanih ventrikularnih tahikardija (134).

CATCH studija ("Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy"), objavljena 2002.g (303) uspoređivala je učinak antagonista receptora AT II candesartana i ACE inhibitora enalapрила na LVM u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom i LVH. Oba lijeka su značajno reducirala LVMI. U bolesnika s ekscentričnom LVH liječenje candesartanom je normaliziralo LVM u 38% bolesnika, a liječenje enalaprilom u 28% bolesnika.

U velikoj meta-analizi Klingbeila i sur. (304) obuhvaćeno je osamdeset istraživanja o učinku lijekova na LVM i esencijalnu hipertenziju. Dobivena je značajna razlika između pojedinih "klasa" lijekova. Antagonisti receptora AT II smanjili su LVMI za 13%, kalcijски antagonisti za 11%, ACE inhibitori za 10%, diuretici za 8%, a β -blokatori za 6% (304).

Bolesnici s LVH imaju povećan rizik od "torsade de pointes" zbog rane naknadne depolarizacije klijetki (305,306). Lijekovi koji ne produžuju QT interval su prva linija liječenja dok su propafenon i flekainid lijekovi izbora kada ne postoji koronarna bolest srca ili izrazita LVH (debljina stijenke LV jednaka ili veća od 1,4 cm). Amiodaron produljuje QT interval ali je njegov proaritmijski rizik mali. On je lijek izbora u izrazitoj LVH. Kada su amiodaron i sotalol neučinkoviti mogu se primijeniti disopiramid, kinidin ili prokainamid (307).

Prema nekim istraživanjima dugotrajno liječenje ACE inhibitorima skraćuje QT interval u hipertenzivnih bolesnika s LVH (308,309). Učinak β -blokatora na QT interval je još kontraverzan. Neke studije (310,311) su pokazale da intravenska primjena propranolola skraćuje QTc interval, dok se QT interval ne mijenja ili se produžuje davanjem propranolola bolesnicima s trajnim atrijalnim "pejsingom" (310). Važna je

informacija da unatoč dobroj kontroli krvnog tlaka antihipertenzivnim lijekovima i odsustva hipertrofije, QT interval ostaje duži u hipertenzivnih bolesnika nego u kontrolnoj grupi. To može upućivati na viši rizik od CV smrti (312).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

U hipertenzivnih bolesnika koji su razvili LVH povećana je incidencija nepoželjnih CV događaja i rizik od srčane smrti. Uloga malignih aritmija u tome stalno je predmet istraživanja.

Iako koncentrični tip LVH izgleda ima najveći rizik za opasne kardiovaskularne događaje, objavljena istraživanja su glede aritmija konfliktna i još uvijek neuvjerljiva. Nejasna je povezanost između stupnja i tipa LVH te srčanih aritmija. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati tu povezanost upotrebom testa opterećenja, uz Hoter monitoring koji se u pravilu koristio u objavljenim radovima. Naročito je malo objavljenih podataka koji analiziraju utjecaj tipa LVH (posebice asimetričnog tipa) na aritmogenezu.

Analiza je proširena u više smjerova koji mogu utjecati na glavni postavljeni cilj, a to su utjecaj dobi bolesnika, čimbenika CV rizika, BMI, trajanja hipertenzije, površine tijela (engl. "body surface area", BSA), pojedinih sastavnica arterijskog tlaka, vrijednosti QT i QTc intervala, QT disperzije, LVM i LVMI.

U novije vrijeme sve su češća istraživanja supraventrikularnih aritmija u hipertenzivnih bolesnika s LVH pa su one, uz ventrikularne aritmije, također bile cilj ovog rada.

3. BOLESNICI I METODE

3.1. Bolesnici

Bolesnici uvršteni u istraživanje su imali esencijalnu hipertenziju. Hipertenzivnim bolesnicima su smatrani oni s krvnim tlakom $\geq 140/90$ mmHg, izmjerenim u ordinaciji u tri ili više posjeta (69,235,313), prema smjernicama Europskog društva za hipertenziju - Europskog kardiološkog društva (ESH/ESC) (314).

U ispitivanje su bolesnici uključivani od 9. mjeseca 1998.g. do 3. mjeseca 2004.g.. Obrađeno je ukupno 192 bolesnika, 87 muškaraca i 105 žena. U ordinaciji je mjereno krvni tlak, frekvencija srca (301), izračunat je srednji arterijski tlak i tlak pulsa. Klinički podaci su uključivali anamnezu, pitanja o zanimanju bolesnika, fizičkoj aktivnosti, trajanju hipertenzije, pušenju, uzimanju alkohola, hipertenziji u obitelji, uzroku smrti najbližih srodnika (majke, oca, braće i sestara), klinički pregled, standardno mjerenje krvnog tlaka, tjelesne težine i visine, određivanje idealne tjelesne težine i BMI. U svih ispitanika učinjene su rutinske pretrage krvi i urina (54).

Bilježeni su svi lijekovi koje su ispitanici uzimali prije uključivanja u ispitivanje (194). Po uzoru na druga istraživanja (69,235,313,) u kojima je prekinuta sva medikamentozna terapija nakoliko tjedana prije uključivanja u ispitivanje, ispitanicima našeg uzorka ukinuti su svi lijekovi 48 sati prije ergometrijskog testiranja i Holter monitoriranja (147). Taj "wash out" period je bio potreban da bi se isključilo antiaritmjsko djelovanje antihipertenziva i drugih lijekova. Period nije mogao biti dulji zbog rizika od nesuradljivosti ispitanika. Isključeni su bolesnici s kongestivnim zatajivanjem srca, koronarnom bolesti (anginom pektoris, preboljelim infarktom miokarda i perkutanom koronarnim intervencijama ili revaskularizacijom miokarda), bolesnici s dijabetes melitusom, alkoholičari i psihijatrijski bolesnici te oni s

prekomjernim uzimanjem lijekova (napr. psihijatrijskih i antireumatskih) (264). Nisu uključeni ni bolesnici s malignom ili akceleriranom hipertenzijom, sekundarnim oblicima hipertenzije, drugim kirurškim zahvatima na srcu i oni s preboljelim moždanim udarom u posljednjih šest mjeseci (293). Bolesnici s atrijalnom fibrilacijom isključeni su iz analize QT intervala. Također su isključeni i oni s rakom, valvularnim bolestima, drugim bolestima srca (s hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom) i serumskim kreatininom $>140 \mu\text{mol/L}$ (3,194,215). Isključeni su i bolesnici s kardiopulmonalnim bolestima (16).

Promatrane varijable su bile dob (<40 , $40-60$, >60 godina) (315), spol, sistolički i dijastolički tlak, srednji tlak, tlak pulsa, pušenje (sada, ranije, nikada), serumski kolesterol ($<5,2\text{mmol/L}$, $>5,2\text{mmol/L}$), trigliceridi ($<1,9 \text{mmol/L}$, $>1,9\text{mmol/L}$), BMI (≤ 25 , $25-30$, $>30 \text{kg/m}^2$), BSA, trajanje hipertenzije, LVM, LVMI, geometrija LV (ekscentrična, koncentrična, asimetrična LVH (1)) i stupanj LVH (blaga, umjerena, teška). Nadalje, promatrane su supraventrikularne i ventrikularne aritmije, QT intervali i QT disperzija.

Bolesnici su podijeljeni u tri glavne skupine s obzirom na tip LVH: skupinu s koncentričnom, skupinu s ekscentričnom i skupinu s asimetričnom LVH (1,316). Svaka skupina podijeljena je i na podskupine s obzirom na stupanj LVH: blagu (interventrikularni septum (engl. "interventricular septum", IVS) ili stražnja stijenka lijeve klijetke (engl. "left ventricular posterior wall", LVPW): $11-12\text{mm}$), umjerenu (IVS ili LVPW $13-14\text{mm}$) i tešku (IVS ili LVPW $\geq 15 \text{mm}$) (317,318,319).

Razlikuju se 4 oblika LVH: koncentrična ($\text{RWT} \geq 0,45$ i $\text{IVS/LVPW} < 1,3$), asimetrična ($\text{IVS/LVPW} > 1,3$), ekscentrična dilatirana (promjer LV u sistoli > 32 i $\text{RWT} < 0,45$) i ekscentrična nedilatirana (promjer LV u sistoli < 32 i $\text{RWT} < 0,45$) (1,41,252,320,321). Mi smo se odlučili za primjenu ovog kriterija pri grupiranju naših

ispitanika, ali bez podjele skupine s ekscentričnom hipertofijom na podskupinu dilatirane i nedilatirane, iz razloga što je nedilatirana ekscentrična LVH nađena u svega tri bolesnika.

Posebnu skupinu su činili bolesnici s izoliranom sistoličkom hipertenzijom (322).

Podskupine s aritmijama sastojale su se od bolesnika sa stupnjem I-II (jednostavne ventrikularne aritmije) (klasa I: manje od 30 pojedinačnih VPB/h i klasa II: više do 30 pojedinačnih VPB/h) i stupnjevima III-V po Lown-u (223,322,323,) odnosno kompleksnim ventrikularnim aritmijama (klasa III: multififormni kompleksi, klasa IVa: parovi VPB, klasa IVb: ventrikularna tahikardija i klasa V: R na T fenomen), registriranim tijekom testa opterećenja ili 24-satnog Holter snimanja.

U debele osobe ubrajane su one koje su imale $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, u osobe s prekomjernom tjelesnom težinom one s BMI između 26 i 29 kg/m^2 , a među osobe normalne tjelesne težine one s $BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$ (324,325). Za svakog bolesnika izračunata je površina tijela (BSA) (213,325,326). Indeks tjelesne mase (BMI) (tjelesna težina/visina x visina= kg/m^2 , prema Quetelet-u (327) dobiven je iz prosječne težine i visine (328,329).

Površina tijela (m^2) dobivena je iz formule po Duboisu (330,331): $BSA = 0,007184 \times (\text{težina, kg})^{0,425} \times (\text{visina, cm})^{0,725}$.

3.2. Laboratorijske pretrage

Pretrage krvi učinjene su na serumske lipide, glukozu, ureu, kreatinin, kalij i natrij koji su određivani natašte (3,16,194). Određivana je crvena krvna slika (eritrociti,

hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC) i željezo, radi isključenja anemije koja bi mogla izazvati ishemiju miokarda. Pretrage urina bile su rutinske.

Serumska glukoza i ukupni kolesterol određivani su natašte enzimatskom metodom, a serumski elektroliti (Na i K) "flame" fotometrijom (85). Određivanje serumskih lipida i glukoze iz svježe plazme učinjeno je nakon 12-satnog gladovanja. Ukupni kolesterol određivan je "CHOD-PAP" metodom, a trigliceridi ("GPO-PAP/free glycerol" metodom).

Krvni tlak je mjereno živinim sfigmomanometrom u sjedećem položaju prema smjernicama AHA, gdje je sistolički tlak definiran kao faza I, a dijastolički krvni tlak kao faza V Korotkoffljevih tonova (212,293).

Tlak pulsa računat je kao razlika između sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (69,316).

Srednji tlak je računat kao dijastolički tlak + tlak pulsa/3 (1,69).

3.3. Instrumentalne pretrage

U svih bolesnika su učinjeni 12-odvodni ECG, rentgenska snimka srca i pluća, test opterećenja na bicikl ergometru (Bruceov protokol) (301,332), 24-satno elektrokardiografsko snimanje (Holter monitoring) te "M-mode", dvodimenzionalni i Doppler ehokardiografski pregled (41,223,332,333).

3.3.1. Elektrokardiografska snimanja.

Standardni 12-odvodni ECG. ECG je sniman na trokanalnom Helige aparatu, na bolesniku u ležećem položaju. Primijenjeni su kriteriji za određivanje LVH po Sokolow-Lyonu i kriterij naprežanja LV (182,184).

Očitavanje ECG je bilo ručno i od strane jednog kvalificiranog čitača. ECG je bilježen brzinom od 25mm/s i kalibracijom od 1 mV (3).

U ECG je mjereno QT interval, računat QTc interval i QT disperzija, brojane supraventrikularne ekstrasistole (engl. "supraventricular premature beats", SPB), parovi i salve ekstrasistola, VPB, učestalost bigemine i trigemine ekstrasistolije, supraventrikularne i ventrikularne tahikardije (engl. "supraventricular paroxysmal tachycardia", SVPT i "ventricular paroxysmal tachycardia", VPT) i fibrilacije atrijske.

ECG je otkrivao LVH ako je voltaža S zupca u V₁ i R zupca u V₅₋₆ prelazila 3,5 mV (po kriteriju Sokolow-Lyona) (85,156,174,194,212).

Jedan liječnik je mjerio QT intervale s preciznošću od 20 ms u šest odvoda (175), a zatim je izračunata srednja vrijednost QT intervala. Kao početak QT intervala određena je početna točka QRS kompleksa, a kao kraj krajnja točka T vala. Kada je bio prisutan U val, QT interval je mjereno do granice između T i U vala (334). QT interval korigiran je prema srčanoj frekvenciji po Bazettovoj formuli: $QTc = QT/\sqrt{RR}$. QT disperzija je određena kao razlika između najvećeg i najmanjeg QT intervala u različitim odvodima (85,160). Normalnom vrijednošću QTc intervala smatrana je duljina do 420 ms za muškarce i do 430 ms za žene (323).

Test opterećenja. Tijekom testa opterećenja mjereno je krvni tlak, frekvencija srca (engl. "heart rate", HR) i umnožak maksimalne HR i krvnog tlaka. HR je praćena trajno na prenosnom monitoru marke Philips. Krvni tlak je monitoriran povremeno, pri svakom stupnju opterećenja, da bi se uvjeralo da se nalazi unutar "sigurnih" vrijednosti (sistolički krvni tlak < 230 mmHg, dijastolički < 130 mmHg). Opterećenje je povećavano svake tri minute za 25W (213,264,301). Bolesnici su opterećeni do maksimalnog umora, izračunate maksimalne HR ili granice krvnog tlaka ili pak pojave opasnih aritmija (VPB

u paru, SPB i VPB u paru ili salve SPB). Aritmije su stupnjevane prema Lownu (323). Promatrane su promjene ST-T segmenta. Ispitanici su na koži imali spojena tri prekordijalna i tri standardna odvoda (335). Bolesnici sa sistoličkim tlakom višim od 200 mmHg ili dijastoličkim višim od 110 mmHg nisu podvrgnuti testu opterećenja kao ni oni koji nisu bili fizički sposobni.

24-satno elektrokardiografsko snimanje. Bilježen je broj SPB, broj SPB u parovima, salvama ili SVPT (338). Ventrikularne aritmije registrirane su na 24-satnom Holter-monitoringu i stupnjevane prema Lownu (323,333,336). Parametri koji su analizirani bili su još: prosječna HR, maksimalna i minimalna HR, broj VPB na sat, učestalost multiformnih VPB na sat, učestalost R na T fenomena, broj parova VPB na sat, broj postojanih i nepostojanih VT/24h, gdje su postojane VT definirane kao epizode trajanja duljeg od 30 s (314). Aritmije koje su ubrojane u treći ili viši stupanj klasifikacije po Lownu i Wolfu (337) definirane su kao složene ventrikularne aritmije (333). Bilježene su i promjene ST segmenta i T vala, kao i sve vrste blokova.

3.3.2. Ehokardiografska mjerenja.

Primijenjeno je dvodimenzionalno ehokardiografsko mjerenje tako da je svaki bolesnik ležao na lijevom boku. Prikazi su dobiveni iz duge i kratke parasternalne osi i apikalnog prikaza četiri šupljine. Tijekom svakog prikaza bilježeno je najmanje 10 srčanih ciklusa.

Sva mjerenja LV i lijeve pretklijetke (engl. "left atrium", LA) su učinjena izravno iz dvodimenzionalnih prikaza od strane iskusnih ispitivača koji nisu bili upoznati s kliničkim podacima ili s time da su bolesnici uključeni u istraživanje. Dimenzije LV na kraju dijastole i sistole, debljina septuma i stražnje stijenke, dimenzije

LA u dijastoli mjerene su u prikazu iz duge parasternalne osi. U više od 50% studija uporaba niskog parasternalnog prozora rezultirala je prikazom LV u anguliranoj kratkoj osi, koji ne dopušta uporabu ni «area-length» niti «truncated ellipsoid» metode za izračunavanje LVM (339). Stoga je masa LV računata primjenom kubične formule iz dimenzije dobivene na kraju dijastole i debljine septuma i stražnje stijenke, mjerenim iz duge parasternalne osi (340). Istisna frakcija (engl. "ejection fraction", EF) računata je primjenom metode multiplih dijametara koja ne zahtjeva volumetrijska mjerenja (341,320). Kontinuirani Doppler iz apikalnog prikaza primijenjen je za bilježenje signala zatvaranja aortalnog zaliska i istovremenog otvaranja mitralnog zaliska (342).

Dimenzije LV u dijastoli mjerene su iz standardnog "M-mode" prikaza od vodećeg do vodećeg ruba (1,279,343).

"M-mode" snimanje rađeno je na fotosenzitivnom papiru širine 15 cm, brzinom 50 mm/s, pomoću Toshiba Corevision Pro QA aparata, sondom od 2,5 MHz i otvorom promjera 16 mm (3,17,38,264). Očitavano je pet srčanih ciklusa i izračunata prosječna vrijednost da bi se smanjila promjenljivost. Promjer lijeve klijetke u dijastoli (engl. "left ventricular internal diastolic diameter", LVIDd), promjer lijeve klijetke u sistoli (engl. "left ventricular internal systolic diameter", LVISd), debljina IVS i debljina LVPW mjereni su u svih bolesnika prema smjernicama Američke udruge za ehokardiografiju (344). Mjerenja linearnih dimenzija iz "M-mode" rađena su pod dvodimenzionalnom kontrolom i iz poprečnog parasternalnog prikaza (276).

Masa LV računata je primjenom anatomske formule:

$$LV_{\text{mass}} = 1,04 \times [(IVS + LVIDd + LVPW)^3 - (LVIDd)^3] - 13,6g$$

(212,264,279,333,338,345). To je formula Deverouxa i Raicheka široko prihvaćena prema Penn konvenciji (11,235,324).

Određena je srednja vrijednost za najmanje tri mjerenja svake dimenzije LV (LVPW, IVS i LVIDd). Mjerenja su rađena prema Penn konvenciji (ne uzimajući u obzir endokardijalne odjeke pri mjerenju debljine stijenke, a uključujući endokardijalne odjeke pri mjerenju LVIDd). Masa lijeve klijetke podijeljena je s površinom tijela da bi se izračunao indeks mase LV (69,276,324,235). LVMI računat je prema formuli Deverouxa i Reicheka:

$$\text{LVMI} = (1,04 \times [(\text{IVS} + \text{LVPW} + \text{LVIDd})^3 - \text{LVIDd}^3] - 13,6) / \text{površ. tijela} \quad (174,293).$$

Relativna debljina stijenke je izračunata kao $\text{RWT} = 2 \times \text{LVPW} / \text{LVIDd}$ (69,85,276, 320, 314,235).

Ehokardiografska mjerenja učinila su i interpretirala tri kardiologa koji su radili nezavisno ne znajući za hipotezu studije (3).

LVH je definirana kao LVMI veći od 134 g/m^2 za muškarce i veći od 110 g/m^2 za žene (17,39,174,264,333,338,346).

Sistolička funkcija LV ispitivana je izračunavanjem EF i frakcioniranog skraćanja (engl. "fractional shortening", FS). FS LV računato je uporabom standardne formule: $\text{FS} (\%) = [(\text{LVIDd} - \text{LVISd}) / \text{LVIDd}] \times 100$ (1,324,339).

Dijastolička funkcija LV ispitana je kroz omjer brzine na vrhu E i A vala (E/A), vremena izovolumetrijskog opuštanja i polovice vremena deceleracije E vala (324).

Promjer aorte mjeren je u razini Valsalvinih sinusa i prstena zaliska primjenom ranije opisanih metoda (347). Dilatacijom korijena aorte smatrano je proširenje korijena aorte u razini Valsalvinih sinusa za $> 36\text{mm}$ (348).

Svaki od tipova LVH je stupnjevan. Tražena je korelacija između učestalosti supraventrikularnih aritmija, tipa i stupnja LVH. Isto je učinjeno za ventrikularne aritmije. Promatrana je raspodjela tipova LVH prema dobnim skupinama, tražena korelacija između stupnja LVH i trajanja hipertenzije. Učestalost čimbenika rizika, BMI

i BSA promatrana je kod pojedinih tipova LVH. Također je tražena korelacija između sistoličkog tlaka, dijastoličkog tlaka, tlaka pulsa, srednjeg tlaka, s jedne strane i tipa LVH s druge strane. Sve to je raščlanjeno prema stupnju LVH. Trajanje PQ, QT, QTc intervala i QT disperzija dovedeni su u korelaciju s pojedinim tipovima i stupnjevima LVH. Promatrana je učestalost supraventrikularnih aritmija kod pojedinih tipova i stupnjeva LVH. Promatrana je i učestalost ventrikularnih aritmija u pojedinim tipovima LVH s obzirom na QT i QTc interval. Učestalost istih dovedena je u korelaciju sa sistoličkim, dijastoličkim, srednjim tlakom i tlakom pulsa, također za pojedini tip i stupanj LVH. Posebno je analizirana učestalost ventrikularnih aritmija u izoliranoj sistoličkoj hipertenziji. BMI, BSA, pojedini tlakovi i učestalost ventrikularnih aritmija dovedeni su u korelaciju s LVM i LVMI.

3.4. Statistička obrada podataka

Za statističku obradu podataka korišten je programski paket *Statistica 6.1*, proizvođača *StatSoft Inc, USA* (licenca MZT RH).

3.4.1. Opis varijabli

Numeričke varijable

Kao numeričke varijable opisivane su kontinuirane (npr. *BMI, tlak, LVM, LVMI, itd*) i diskretne varijable (npr. *dob, frekvencija srca, broj pojedinačnih SPB, itd*).

Raspodjele numeričkih varijabli opisane su srednjom vrijednošću i standardnom devijacijom, kao mjerom rasapa podataka. Kao druga mjera centralne tendencije često se u radu navodi medijan u raspodjelama koje nisu normalne ili odstupaju od normalne. U tim je slučajevima medijan bolja mjera centralne tendencije jer na njega ne utječu ekstremne vrijednosti varijable (outliers). Kao mjera rasapa podataka uz medijan su

korištene donja i gornja kvartila, gdje interval *donja kvartila –gornja kvartila* obuhvaća 50% svih podataka u skupini, ili 10 i 90 percentila (čiji interval obuhvaća 80% svih podataka).

Kategoričke varijable

Kao kategoričke varijable opisane su *ordinalne*, gdje postoji stupnjevanje između pojedinih vrijednosti kategorija (npr. *stupanj LVH, stupnjevi prema Lownu, nalaz na retini*), te *nominalne* (nema stupnjevanja, npr. *tip LVH, ST segment*). Pored toga nominalne varijable su često dihotomne (mogu imati samo dvije vrijednosti, npr. *spol-M/Ž, biokemijski nalazi krvi- uredno/povišeno, pojedina obilježja ECG nalazima/nema, itd.*). Često su radi jednostavnosti zaključaka numeričke varijable pretvarane u nominalne (npr. *BMI u kategorije BMI, LVMI u kategorije LVMI, itd.*)

Vrijednosti kategoričkih varijabli opisivane su brojem pojavljivanja (frekvencijom), ili udjelom i postotnim udjelom (proporcijom ili postotkom).

3.4.2. Usporedbe i povezanost numeričkih varijabli

Usporedba numeričkih varijabli prema kategorijama

Za usporedbu vrijednosti numeričkih varijabli prema određenim kategorijama, korišten je parametrijski test analize varijanci, ANOVA. U slučajevima kada varijable nisu normalno raspodijeljene korištena je neparametrijska alternativa, Kruskal-Wallis test medijana. Kod obje analize razlike srednjih vrijednosti, odnosno medijana, smatraju se statistički značajnim ako je $p < 0,05$.

Za usporedbu jedne numeričke varijable prema dvije kategoričke varijable, korištena je faktorska analiza varijanci (Factorial ANOVA), kojom se uspoređuju promjene zavisne numeričke varijable u kategorijama jedne nezavisne kategoričke

varijable, a između kategorija druge varijable. Također, razlike se smatraju statistički značajnim ako je $p < 0,05$.

Povezanost numeričkih varijabli

Linearna regresija korištena je za određivanje moguće međusobne povezanosti numeričkih varijabli. Određivan je koeficijent korelacije, "r" te njegova statistička značajnost ($p < 0,05$, statistički značajno). Korelacija se smatra nepostojećom (trivijalnom, vrlo slabom) za $r < 0,20$, slabom za $0,20 < r < 0,40$, dobrom za $0,40 < r < 0,70$, te vrlo jakim za $0,71 < r < 0,99$.

3.4.3. Usporedbe i povezanost kategoričkih varijabli

Povezanost kategoričkih varijabli određivana je vrijednošću Pearsonovog χ^2 testa u frekvencijskim kontingencijskim tablicama. U analizama tablica kod kojih je u pojedinim ćelijama malen broj podataka korišten je Fisherov egzaktni test. Povezanost varijabli smatra se statistički značajnom ako je razlika između opaženih i očekivanih frekvencija određena s $p < 0,05$.

U slučajevima kontingencijskih tablica većeg broja varijabli, za određivanje povezanosti među pojedinim varijablama (interakcija) korištena je log-linearna analiza ("log-linear analysis of frequency tables"), kojom se traži optimalan model međusobnih interakcija koje mogu dovoljno dobro opisati opažene frekvencije. Model se smatra dobrim ako se M-L χ^2 test modela prema opaženim frekvencijama ne razlikuje statistički značajno ($p > 0,05$).

Udjeli ili postotni udjeli uspoređivani su testovima razlike proporcija. Također, razlike u udjelima smatrane su statistički značajnim ako je $p < 0,05$.

4. REZULTATI

Uzorak čine 192 bolesnika, od čega 87 (45,3%) muškaraca i 105 (54,7%) žena.

4.1. Kiliničke varijable

Tablica 5. Kliničke osobine bolesnika, tlakovi.

Broj , ukupno192	M 87 (45,3%)	Ž 105 (54,7%)
Parametar	Srednja vrij.±SD	Raspon
Dob / godine	68 ± 9	43-90
BMI / kgm ⁻²	28,5 ± 4,0	20,3-46
Trajanje HT / godine	16 ± 8	3-41
Sistolički tlak /mmHg	181 ± 23	130-200
Dijastolički tlak /mmHg	104 ±12	70-110
Srednji arterijski tlak /mmHg	132 ± 13	107-177
Tlak pulsa /mmHg	81 ±19	40-135
Frekvencija srca/min	77 ±12	52-120

BMI (engl. "body mass indeks") = indeks tjelesne mase, HT (engl. "hypertension") = hipertenzija.

Određene su demografske i antropometrijske osobine bolesnika, te podaci o trajanju hipertenzije (tablica 5). Ispitanici su starije osobe (prosječne dobi >65 godina), preuhranjene i s dugotrajnom hipertenzijom (prosječnog trajanja >15 godina). U prosjeku su imali tašku hipertenziju i visok tlak pulsa

Tablica 6. Čimbenici kardiovaskularnog rizika.

Čimbenik rizika	Broj	%
Povišeni kolesterol	160	83,3
Povišeni trigliceridi	143	74,5
Pušenje	36	18,8
Preuhranjenost (BMI>25)	153	79,7
Fizički neaktivni	162	84,4
Hipertenzija u obitelji	87	45,3

BMI (engl. "body mass indeks") = indeks tjelesne mase.

U tablici 6 analizirani su udjeli bolesnika s određenim čimbenicima rizika. Promatrajući čitavu skupinu bolesnika, kao najučestaliji čimbenici rizika javljaju se povišeni kolesterol, nedostatak fizičke aktivnosti i preuhranjenost. Ovi čimbenici su prisutni u statistički značajno većem postotku od ostalih čimbenika CV rizika ($p < 0,05$).

4.2. Elektrokardiografske pretrage

AF ili SPT imalo je 12% ispitanika, 9% ispitanika imalo je blok grane, 27% je imalo pojedinačne VPB, a u svega 0,5% ispitanika registrirana je VT tijekom standardnog elektrokardiografskog snimanja (tablica 7). Među udjelima SPB (25%) i VPB (27,1%) nema statistički značajne razlike.

Tablica 7. Elektrokardiografski podaci.

Parametar	Broj (192)	(%)
SPB	48	(25%)
SPT,AF	24	(12,5%)
Blokovi grane	18	(9,4%)
VPB	52	(27,1%)
VPB, parovi	5	(2,6%)
VT	1	(0,5%)

SPB (engl. "supraventricular premature beats") = supraventrikularne ekstrasistole, SPT (engl. "supraventricular paroxysmal tachycardia") = supraventrikularna paroksizmalna tahikardija, AF (engl. "atrial fibrillation") = fibrilacija atrija, VPB (engl. "ventricular premature beats") = ventrikularne ekstrasistole, VT (engl. "ventricular tachycardia") = ventrikularna tahikardija.

Tablica 8. Elektrokardiografski podaci (QT,QTc i QT disperzija).

Parametar	Sr. vrij.±SD	Raspon
QT / ms	380,6±47,3	296-746
QTc / ms	425,0±34,4	255-600
QTdisperzija / ms	34,5±19,1	0-130

Prosječni QT i QTc interval za cijelu skupinu ispitanika je unutar normalnih vrijednosti, ali pri gornjoj granici. Ni prosječna QT disperzija ne prelazi normalne vrijednosti (tablica 8).

Tablica 9. Rezultati testa opterećenja.

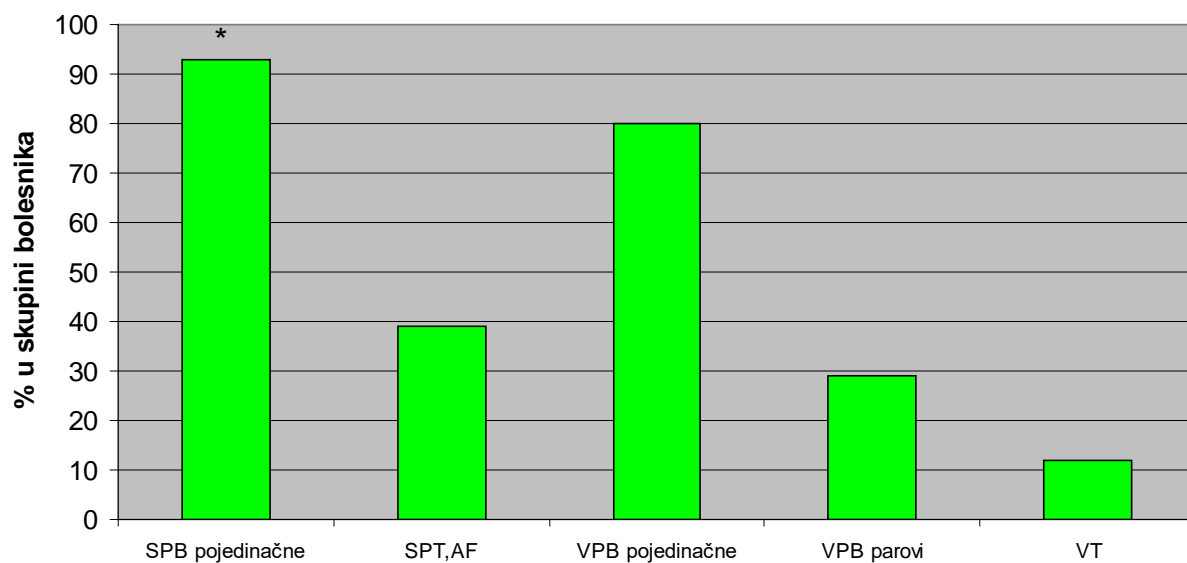
	Broj (125)	%
SPB	59	(47%)
SPT, AF	5	(4%)
VPB	49	(39,2%)
VPB, parovi	9	(7,2%)
VT	3	(2,4%)
SPB i VPB	27	(21,6%)
VPB, klasa I-II	106	(84,8%)
VPB, klasa III-V	19	(15,2%)
Hipertenzivna neakcija	39	(31,2%)

SPB (engl. "supraventricular premature beats") = supraventrikularne ekstrasistole, SPT (engl. "supraventricular paroxysmal tachycardia") = supraventrikularna paroksizmalna tahikardija, AF (engl. "atrial fibrillation") = fibrilacija atrijska, VPB (engl. "ventricular premature beats") = ventrikularne ekstrasistole, VT (engl. "ventricular tachycardia") = ventrikularna tahikardija.

VT tijekom testa opterećenja imalo je malo više od 2% bolesnika, kompleksne ventrikularne aritmije 7%, a SPT ili AF svega 4% bolesnika (tablica 9).

Dinamički 24 satni elektrokardiogram (Holter monitoring)

Udio SPB (93%) statistički značajno veći od udjela VPB (80%) (slika 2). Za VT je uočeno da se javljaju u statistički značajno manjem udjelu kod žena (7%) nego kod muškaraca (18%) ($p=0.024$).



*p = 0,002

SPB (engl. "supraventricular premature beats") = supraventrikularne ekstrasistole, SPT (engl. "supraventricular paroxysmal tachycardia") = supraventrikularna paroksizmalna tahikardija, AF (engl. "atrial fibrillation") = fibrilacija atrija, VPB (engl. "ventricular premature beats") = ventrikularne ekstrasistole, VT (engl. "ventricular tachycardia") = ventrikularna tahikardija.

Slika 2. Učestalost pojedinih elektrokardiografskih obilježja u dinamičkom 24 satnom promatranju (Holter monitoring).

4.3. Ehokardiografska mjerenja

Tablica 10. Ehokardiografski podaci ispitanika.

		Spol			p
Broj		Ukupno	M	Ž	
		192	87	105	
LVIDd / cm	Sr.vrij.±SD	5,17±0,57	5,43±0,59	4,97±0,46	<0,001
	raspon	3,7-7,1	3,7-7,1	4,0-6,3	
LVISd / cm	Sr.vrij.±SD	3,58±0,55	3,82±0,56	3,38±0,46	<0,001
	raspon	2,5-5,5	2,5-5,5	2,5-4,8	
IVS / cm	Sr.vrij.±SD	1,31±0,14	1,32±0,13	1,31±0,16	0,723
	raspon	0,9-2,2	0,9-1,8	1,0-2,2	
LVPW / cm	Sr.vrij.±SD	1,25±0,11	1,26±0,11	1,24±0,11	0,266
	raspon	1,0-1,7	1,0-1,7	1,0-1,7	
LA / cm	Sr.vrij.±SD	3,99±0,47	4,11±0,45	3,91±0,48	0,005
	raspon	3,0-5,4	3,0-5,3	3,0-5,4	
RV / cm	Sr.vrij.±SD	2,38±0,43	2,42±0,48	2,34±0,39	0,402
	raspon	1,3-3,3	1,5-3,0	1,3-3,3	
Korijen aorte / cm	Sr.vrij.±SD	3,36±0,41	3,59±0,43	3,17±0,28	<0,001
	raspon	2,2-5,0	2,4-5,0	2,2-3,8	
EF / %	Sr.vrij.±SD	60,5±7,4	60,1±6,8	60,8±7,7	0,528
	raspon	40-78	40-74	40-78	
FS / %	Sr.vrij.±SD	31,8±8,7	32,6±11,8	31,0±4,3	0,482
	raspon	21-43	23-38	21-43	
LVM / g	Sr.vrij.±SD	326,92±74,76	357,09±80,06	303,34±61,07	<0,001
	raspon	192,47-636,61	206,35-636,61	192,47-459,52	
LVMI / g/m ²	Sr.vrij.±SD	174,03±34,91	177,75±35,23	171,13±34,56	0,220
	raspon	104,82-274,91	108,03-274,91	104,82-262,67	

LVIDd (engl. "left ventricular internal diastolic diameter") = promjer lijeve klijetke u dijastoli, LVISd (engl. "left ventricular internal systolic diameter") = promjer

lijeve klijetke u sistoli, IVS (engl. "interventricular septum") = interventrikularni septum, LVPW (engl. "left ventricular posterior wall") = stražnja stijenka lijeve klijetke, LA (engl. "left atrium") = lijeva pretklijetka, RV (engl. "right ventricle") = desna klijetka, EF (engl. "ejection fraction") = istisna frakcija lijeve klijetke, FS (engl. "fractional shortening") = frakcionirano skraćenje, LVM (engl. "left ventricular mass") = masa lijeve klijetke, LVMI (engl. "left ventricular mass index") = indeks mase lijeve klijetke.

Muškarci su, očekivano imali značajno veći LVIDd i LVISd, veći LA, korijen aorte i LVM. Promjer LA bio je na gornjoj granici normale, a LVMI značajno iznad gornje granice normale promatrano za cijelu skupinu (tablica 10).

Indeks mase lijeve klijetke značajno se razlikovao prema tipu LVH, pri čemu su bolesnici s ekscentričnim tipom imali statistički značajno veći LVMI od bolesnika s koncentričnom LVH. Bolesnici s asimetričnim tipom nisu pokazivali značajne razlike u odnosu na koncentrični i ekscentrični tip (tablica 11).

Tablica 11. Indeks mase lijeve klijetke prema tipu i stupnju LVH.

Stupanj LVH	Tip LVH (LVMI)			Ukupno	p
	Koncentrična (N=121)	Ekscentrična (N=54)	Asimetrična (N=17)		
Blaga (N=67)	145,17 ± 15,69	165,53 ± 23,70	-	154,29 ± 22,03	
Umjerena (N=105)	176,47 ± 28,53	206,12 ± 30,67	161,42 ± 25,86	181,25 ± 31,56	0,001
Teška (N=20)	207,17 ± 44,69	215,94 ± 0,09	205,06 ± 31,12	207,31 ± 36,97	
Ukupno	169,69 ± 32,72	183,93 ± 33,39	179,39 ± 35,06	174,56 ± 33,57	
p	0,011				

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke, LVMI (engl. "left ventricular mass index") = indeks mase lijeve klijetke.

Veličina LA značajno se razlikovala prema stupnju LVH, pri čemu je kod blage LVH bila značajno manja vrijednost veličine LA od umjerene i teške. Veličina LA također se značajno razlikovala i prema tipu LVH gdje za ekscentrični tip bila značajno viša vrijednost veličine LA nego kod koncentričnog i asimetričnog tipa LVH (tablica 12).

Tablica 12. Veličina lijevog atrija prema tipu i stupnju LVH.

Stupanj LVH	Tip LVH (veličina LA)			Ukupno (N=192)	p
	Koncentrična (N=121)	Ekscentrična (N=54)	Asimetrična (N=17)		
Blaga (N=67)	3,7±0,4	4,1±0,4	-	3,8±0,4	0,005
Umjerena (N=105)	4,1±0,4	4,2±0,5	3,7±0,4	4,1±0,4	
Teška (N=20)	4,3±0,4	4,6±0,5	4,1±0,7	4,3±0,5	
Ukupno	4,0±0,4	4,1±0,4	3,9±0,5	4,0±0,5	
p		0,016			

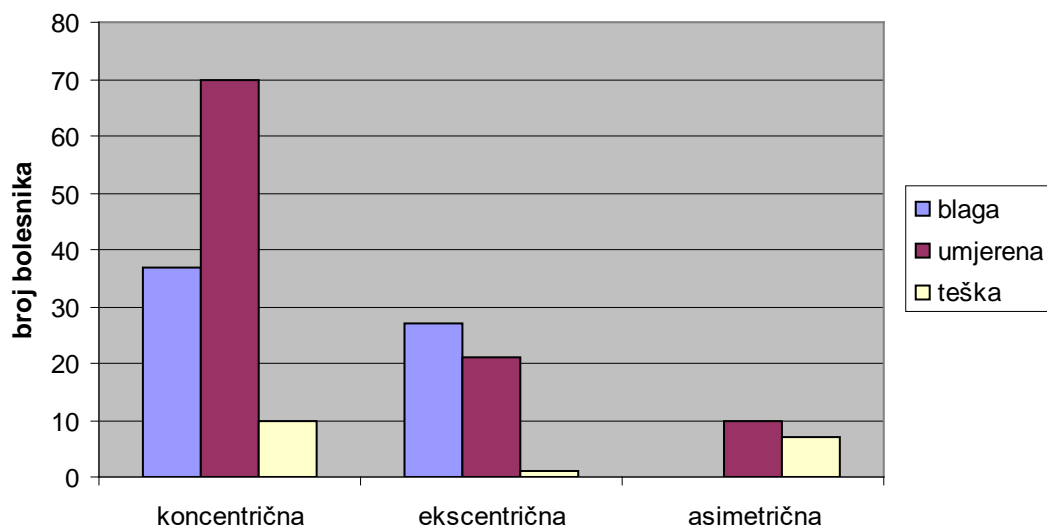
LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke, LA (engl. "left atrium") = lijevi atrij.

Tablica 13. Odnos između stupnja i tipa hipertrofije lijeve klijetke.

Stupanj LVH	Tip LVH			Ukupno	p
	Koncentrična	Ekscentrična	Asimetrična		
Blaga	37	30	0	67(35%)	<0,001
Umjerena	73	22	10	105(55%)	
Teška	11	2	7	20(10%)	
Ukupno	121(64%)	49(27%)	17(9%)	192	

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

Najčešće se nalazi koncentrična LVH (u 64% bolesnika), zatim ekscentrična (27%) pa asimetrična (9%). Teška LVH se nalazi ukupno u 10% bolesnika (tablica 13). Postoji statistički značajna povezanost stupnja i tipa LVH. Koncentrična i asimetrična LVH se javljaju značajno češće kao umjerene, dok je ekscentrična najčešće blagog stupnja (slika 3).



$p < 0,001$

Slika 3. Raspodjela bolesnika prema stupnju i tipu hipertrofije lijeve klijetke.

4.4. Učestalost supraventrikularnih aritmija.

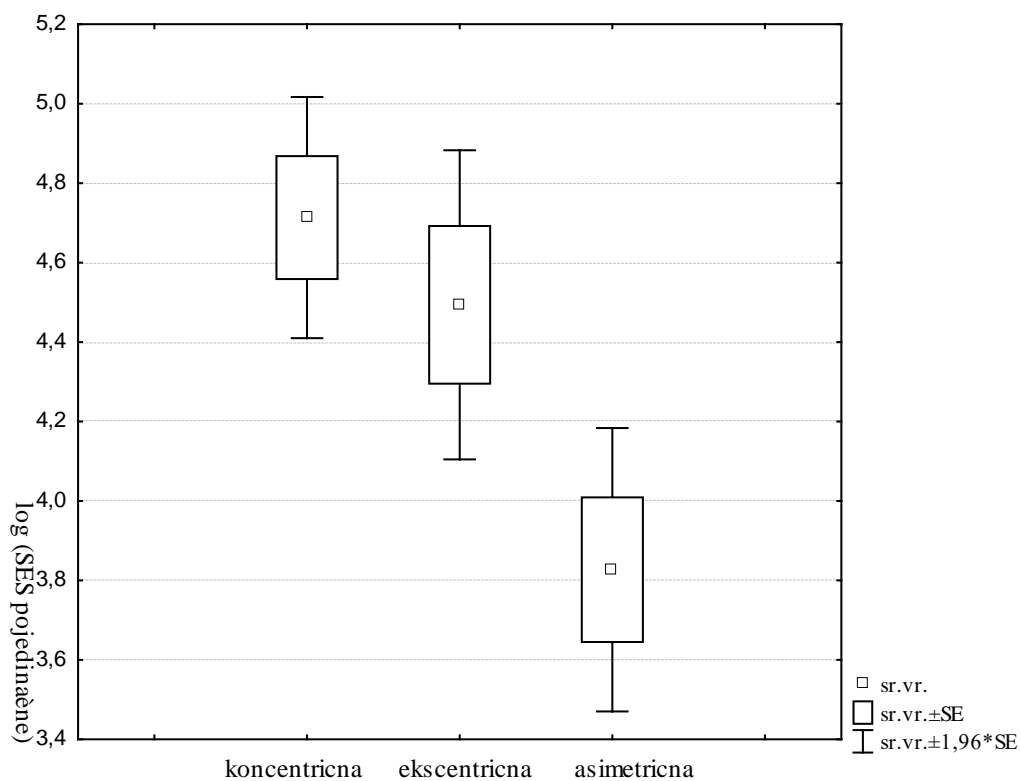
Supraventrikularne aritmije zabilježene su u 153 bolesnika (69 muškaraca, 84 žene). Broj supraventrikularnih aritmija koje su zabilježene na Holteru i/ili ergometriji ima jako velik raspon vrijednosti i nije normalno distribuirana varijabla. Stoga je ova varijabla logaritamski transformirana i dobivena je normalna raspodjela vrijednosti (K-S test, $p > 0,20$) na koje se mogu primijeniti parametarski statistički testovi. SPB dane su medijanom zabilježenog broja (s kvartilnim rasponom), a SPT i FA brojem i postotkom slučajeva javljanja (tablica 14).

Tablica 14. Broj i učestalost supraventrikularnih aritmija prema tipu LVH.

Tip aritmija	Ukupno (N=192)	Tip LVH			<i>p</i>
		Koncentrična (N=121)	Ekscentrična (N=54)	Asimetrična (N=17)	
SPB / medijan (kvart.raspon)	82 (43-182)	86 (44-320)	82 (47-130)	50 (35-58)	0,035
Log SPB \pm SD	4,57 \pm 1,59	4,73 \pm 1,60	4,49 \pm 1,41	3,83 \pm 0,75	0,048
SPT, AF / broj (%)	66 (34%)	43 (36%)	17 (31%)	6 (35%)	0,869

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke, SPB (engl. "supraventricular premature beats") = supraventrikularne akstrasistole, SPT (engl. "supraventricular paroxysmal tachycardia") = supraventrikularna paroksizmalna tahikardija, AF (engl. "atrial fibrillation") = fibrilacija atrijska.

Pokazuje se da je incidencija SPB značajno veća kod koncentrične i ekscentrične LVH u odnosu na asimetrični tip (slika 4).



p=0,048

Slika 4. Broj SPB (logaritamska vrijednost) prema različitim tipovima hipertrofije lijeve klijetke.

Tablica 15. Broj i učestalost supraventrikularnih prema stupnju LVH.

Tip aritmija	Ukupno (N=192)	Stupanj LVH			<i>p</i>
		Blaga (N=67)	Umjerena (N=105)	Teška (N=20)	
SPB / medijan (kvart.raspon)	82 (43-183)	82 (42-157)	82 (47-250)	68 (50-103)	0,496
Log SPB ± SD	4,57±1,59	4,51±1,52	4,68±1,70	4,28±1,14	0,464
SPT, FA / broj (%)	66 (34%)	23 (34%)	36 (34%)	7 (35%)	0,957

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke, SPB (engl. "supraventricular premature beats") = supraventrikularne ekstrasistole, SPT (engl.

"supraventricular paroxysmal tachycardia") = supraventrikularna paroksizmalna tahikardija, AF (engl. "atrial fibrillation") = fibrilacija atrijsa.

Pokazuje se da nema statistički značajne razlike između broja SPB zabilježenih dinamičkim 24-satnim EKG-om i ergometrijom kod različitih stupnjeva hipertrofije lijeve klijetke (tablica 15). Uzmu li se u obzir i tipovi LVH, uočava se veća učestalost SPB kod umjerenog i teškog stupnja LVH za koncentrični tip (za muškarce ta je razlika statistički i značajna, $p=0,015$) (tablica 16). Log-linear analizom također je utvrđeno da nema nikakve povezanosti učestalosti pojave SPT i AF sa stupnjem i tipom LVH.

Tablica 16. Broj SPB prema stupnju i tipu LVH.

Stupanj	Tip LVH (median, log SPB \pm SD)				
	Koncentrična	Ekscentrična	Asimetrična	Ukupno	p
Blaga	50 (4.2 \pm 2.1)	89.5 (4.6 \pm 1.8)	-	60 (4.4 \pm 2.0)	
Umjerena	90 (4.9 \pm 1.9)	74 (4.1 \pm 2.1)	39 (3.6 \pm 1.4)	81.5 (4.6 \pm 1.9)	0.245
Teška	103 (4.9 \pm 2.1)	5 (1.6)	54 (3.7 \pm 0.7)	68 (4.2 \pm 1.2)	
Ukupno	86 (4.7 \pm 1.9)	71 (4.3 \pm 2.0)	50 (3.6 \pm 1.2)	71 (4.5 \pm 1.9)	
	M $p=0,015$				

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke, SPB (engl. "supraventricular premature beats") = supraventrikularne akstrasistole.

4.5. Učestalost ventrikularnih aritmija

Tablica 17. Učestalost ventrikularnih aritmija s obzirom na tip hipertrofije lijeve klijetke.

Ventricularne aritmije	Ukupno (Broj:192)	Tip LVH			p
		Koncentrična (Broj:121)	Ekscentrična (Broj:54)	Asimetrična (Broj:17)	
Lown I-II Pojedinačne VPB / median (kvartil. raspon) Log (VPB pojed/SD)	45 (4-456) 3,93 ± 2,61	45 (3-510) 3,94 ± 2,70	47,5 (6-219) 4,04 ± 2,46	40 (2-112) 3,50 ± 2,61	0,577 0,757
Lown Parovi / Broj (%)	51 (27%)	34 (28%)	13 (24%)	4 (24%)	0,819
III-V VT/ Broj (%)	19 (10%)	11 (9%)	7 (13%)	1 (6%)	0,617
Politopne / Broj (%)	42 (22%)	24 (20%)	14 (26%)	4 (24%)	0,657

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke, VPB (engl. "ventricular premature beats") = ventrikularne akstrasistole, VT (engl. "ventricular tachycardia") = ventrikularna tahikardija.

Pojedinačne aritmije dane su medijanom zabilježenog broja (sa kvartilnim rasponom). Broj pojedinačnih VPB nije normalno raspodijeljen, pa je usporedba rađena na logaritamskim vrijednostima, koje imaju normalnu raspodjelu (K-S test, $p > 0,20$). Klasificiramo li bolesnike prema Lownu i tipu LVH nema statistički značajne razlike među skupinama u učestalosti ventrikularnih aritmija (tablica 17).

Tablica 18 pokazuje da nema statistički značajne razlike između broja pojedinačnih VPB kod različitih stupnjeva LVH. Raspodjele logaritamskih vrijednosti nisu normalno raspodijeljene (K-S test, $p < 0,20$), no uočava se da je centralna vrijednost zabilježenog broja aritmija najveća kod teške LVH. Marginalna značajnost razlike uočava se kod incidencije parova VPB, gdje je učestalost veća kod umjerene i teške

LVH. Ventrikularna tahikardija bila je češća kod umjerene i teške LVH (ne značajno). Uočljivo je također, povećanje učestalosti politopnih VPB sa stupnjem LVH (iako ne statistički značajno).

Tablica 18. Broj i učestalost ventrikularnih aritmija prema stupnju LVH.

	Ventrikularne aritmije	Ukupno (Broj:192)	Stupanj LVH			p
			Blaga (Broj:67)	Umjerena (Broj:105)	Teška (Broj:20)	
Lown I-II	Pojed. VPB /medijan(kvartil. raspon)	45 (4-456)	45 (4-144)	45 (3-595)	102 (9-601)	0,448
	Log (VPB poj/SD)	3,930±2,611	3,672±2,528	4,056±2,720	4,182±2,326	0,561
Lown III-V	Parovi / Broj (%)	51 (27%)	12 (18%)	34 (33%)	5 (25%)	0,083
	VT / Broj (%)	19 (10%)	5 (7%)	12 (11%)	2 (10%)	0,648
	Politopne/Broj (%)	42 (22%)	11 (16%)	24 (23%)	7 (35%)	0,197

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke, VPB (engl. "ventricular premature beats") = ventrikularne akstrasistole, VT (engl. "ventricular tachycardia") = ventrikularna tahikardija.

Broj i učestalost VPB za koncentričnu LVH pokazuje (tablica 19) statistički značajne razlike prema stupnju LVH. Broj pojedinačnih VPB kod umjerene i teške koncentrične LVH značajno je veći, a učestalost politopnih VPB je kod teške LVH marginalno značajno veća nego kod blage i umjerene LVH.

Tablica 19. Broj i učestalost ventrikularnih aritmija prema stupnju koncentrične LVH.

	Ventrikularne aritmije	Stupanj koncentrične LVH			p
		Blaga (Broj:37)	Umjererna (Broj:73)	Teška (Broj:11)	
Lown I-II	Pojedin. VPB / madijan (kvartilni raspon)	9 (2-96)	58 (5-677)	102 (9-679)	0,042
	Log (pojed. VPB) /SD	3,08 ±2,63	4,31 ±2,72	4,44 ±2,31	0,042
Lown III-V	Parovi / Broj (%)	7 (19%)	24 (33%)	3 (27%)	0,305
	VT / Broj (%)	3 (8%)	7 (10%)	1 (9%)	0,968
	Politopne / Broj (%)	5 (14%)	14 (19%)	5 (45%)	0,064

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke, VPB (engl. "ventricular premature beats") = ventrikularne akstrasistole, VT (engl. "ventricular tachycardia") = ventrikularna tahikardija.

Kod ekscentričnog tipa LVH nije bilo značajne razlike u broju i učestalosti VPB prema stupnju LVH. Blago povećana učestalost parova VPB i VT uočena je kod umjerene i teške (p=0,109 odnosno p=0,107). Kod asimetrične LVH također nije bilo značajne razlike iako je bila veća incidencija pojedinačnih VPB i VT kod teške u odnosu na umjerenu LVH (p=0,166 odnosno p=0,412).

4.6. Odnos tlakova i hipertrofije lijeve klijetke

Sistolički tlak

Tablica 20. Sistolički tlak u bolesnika prema tipu i stupnju LVH.

Stupanj LVH	Tip LVH (sistolički tlak)			Ukupno	p
	Koncentrična (N=121)	Ekscentrična (N=54)	Asimetrična (N=17)		
Blaga (N=67)	179±21	176±20		178±21	0,220
Umjerena (N=105)	186±27	181±19	172±13	183±25	
Teška (N=20)	186±26	200	179±22	184±24	
Ukupno	184±25	179±20	174±17	181±23	
p		0,177			

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

Sistolički tlak se ne razlikuje prema tipu LVH (tablica 20) iako se uočava da je sistolički tlak najviši kod koncentrične LVH, a najmanji kod asimetrične LVH. Uočavaju se također veće vrijednosti sistoličkog tlaka kod težih stupnjeva LVH, no razlike nisu statistički značajne.

Dijastolički tlak

Tablica 21. Dijastolički tlak u bolesnika prema tipu i stupnju LVH.

Stupanj LVH	Tip LVH (dijastolički tlak)			Ukupno	p
	Koncentrična (N=121)	Ekscentrična (N=54)	Asimetrična (N=17)		
Blaga (N=67)	103±10	102±9	-	103±10	0,382
Umjerena (N=105)	105±14	108±9	105±10	106±13	
Teška (N=20)	101±14	128	104±10	104±13	
Ukupno	104±13	106±10	105±10	105±12	
p		0,849			

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

Analiza pokazuje (tablica 21) da nema razlika u dijastoličkom tlaku ni prema tipu niti prema stupnju LVH .

Srednji arterijski tlak

Faktorska analiza varijanci srednjeg tlaka također je pokazala da nema statistički značajne razlike u ponašanju vrijednosti prema tipu i stupnju LVH.

Tlak pulsa

Tablica 22. Tlak pulsa prema stupnju i tipu HLK-e.

Stupanj LVH	Tip LVH (tlak pulsa)			Ukupno	p
	Koncentrična (N=121)	Ekscentrična (N=54)	Asimetrična (N=17)		
Blaga (N=67)	80 ± 16	75 ± 18	-	78 ± 17	0.217
Umjerena (N=105)	86 ± 19	74 ± 19	66 ± 16	81 ± 20	
Teška (N=20)	91 ± 19	80	76 ± 15	84 ± 18	
Ukupno	84 ± 18	75 ± 18	71 ± 16	80 ± 18	
p		0,029			

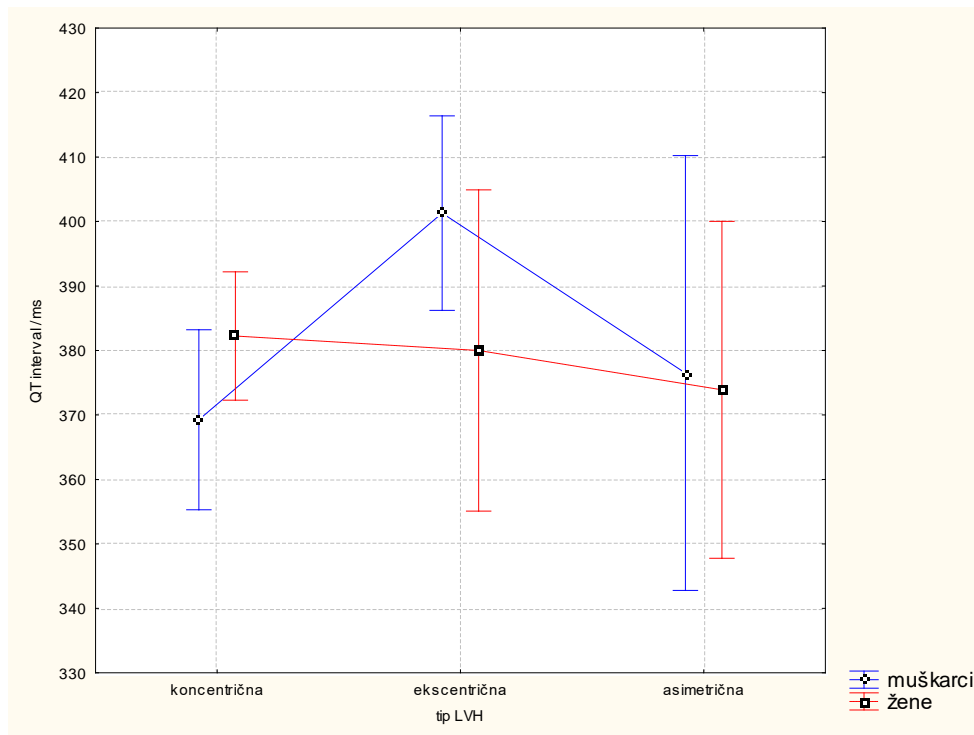
LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

Analiza pokazuje (tablica 22) značajnu razliku tlaka pulsa prema tipu LVH gdje je tlak pulsa kod koncentrične LVH statistički značajno veći nego kod ekscentrične i asimetrične LVH, čije se vrijednosti ne razlikuju međusobno. Tlak pulsa raste sa stupnjem LVH, no statistički ne značajno.

4.7. Vrijednosti QT i QTc intervala te QT disperzije prema tipu i stupnju hipertrofije lijeve klijetke

QT interval

Faktorska analiza varijanci pokazuje da se duljina QT intervala ne razlikuje u bolesnika s obzirom na tip i stupanj LVH. U muškaraca je uočen duži QT interval kod ekscentrične LVH (statistički je značajna razlika ekscentričnog prema koncentričnom tipu, slika 5).



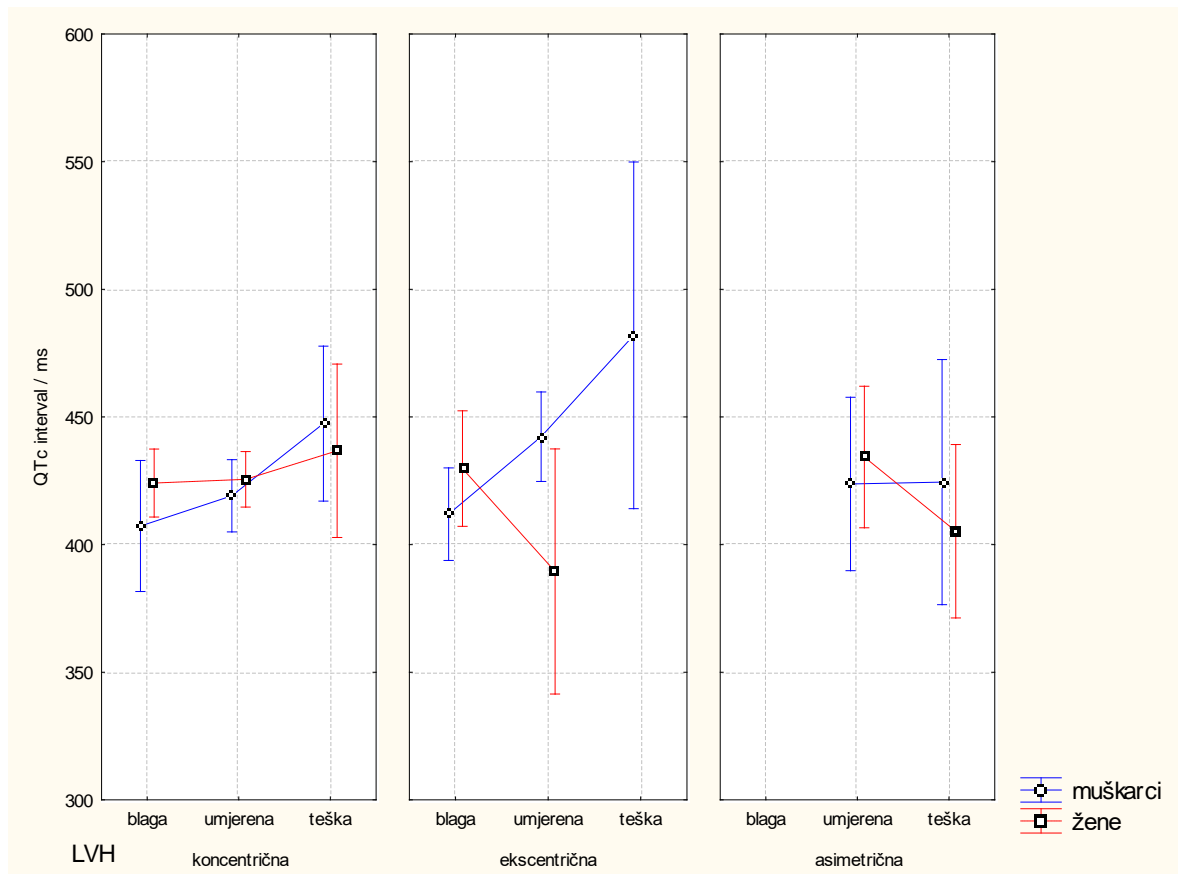
p=0,017

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

Slika 5. QT interval u bolesnika s pojedinim tipom hipertrofije lijeve klijetke. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

QTc interval

Faktorska analiza varijanci pokazuje da se duljina QTc intervala ne razlikuje u bolesnika s obzirom na tip i stupanj LVH, iako je uočeno da je u muškaraca s teškom koncentričnom i ekscentričnom LVH QTc interval većih vrijednosti (slika 6).

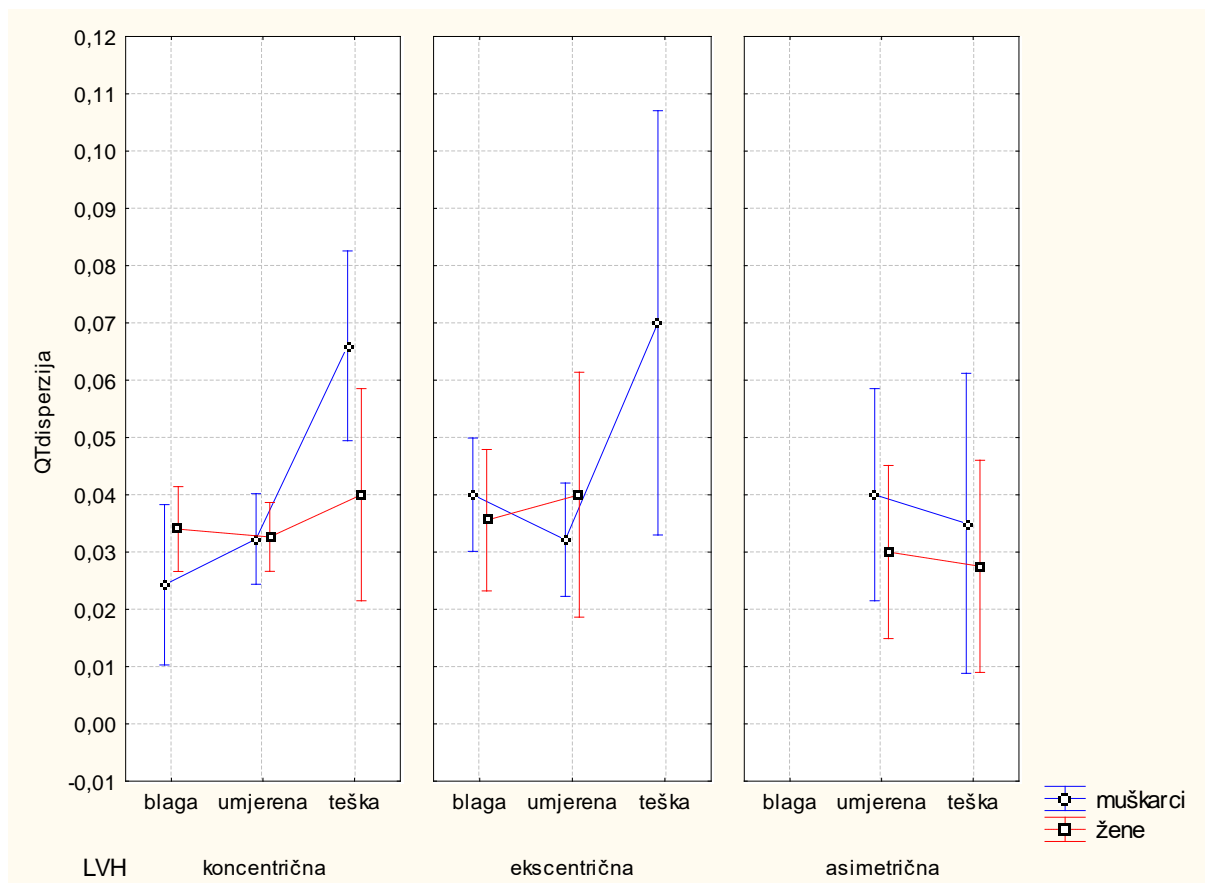


P=0,204

Slika 6. QTc interval u bolesnika s pojedinim stupnjem i tipom hipertrofije lijeve klijetke. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

QT disperzija

Faktorska analiza varijanci pokazuje da se veličina QT disperzije ne razlikuje u bolesnika s obzirom na tip i stupanj LVH, iako je ponovno uočeno da je u muškaraca s teškom koncentričnom i ekscentričnom LVH QT disperzija većih vrijednosti (slika 7).

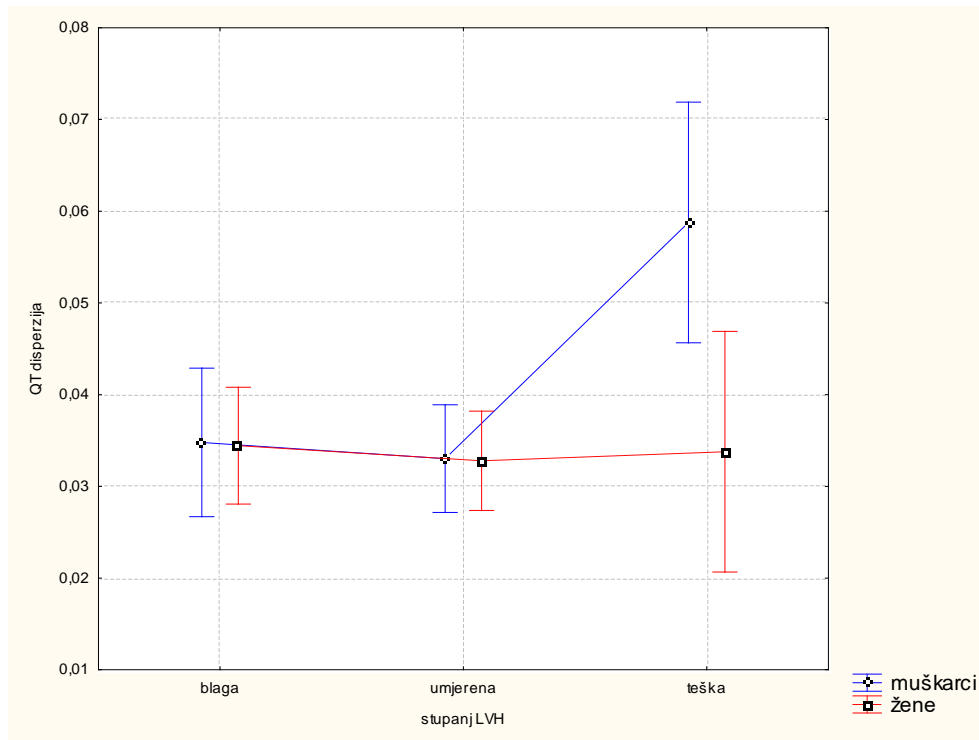


p=0.207

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

Slika 7. QT disperzija u bolesnika s pojedinim stupnjem i tipom hipertrofije lijeve klijetke. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

Analizirano samo prema stupnju LVH, veličina QT disperzije pokazuje statistički značajne razlike. Uočeno je da je u muškaraca QT disperzija značajno veća kod teške LVH (slika 8).



p=0,047

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

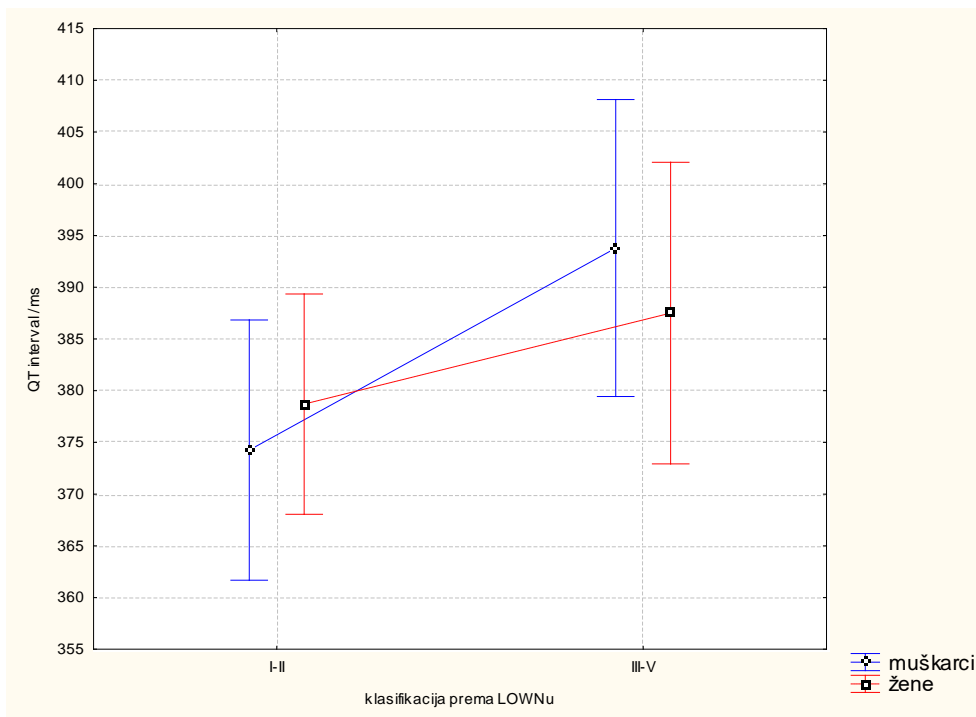
Slika 8. QT disperzija u bolesnika s pojedinim stupnjem hipertrofije lijeve klijetke.

Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

4.8. Povezanost duljine QT i QTc intervala s učestalošću ventrikularnih aritmija

QT interval

QT interval značajno je bio duži u skupini bolesnika s kompleksnim ventrikularnim aritmijama (Lown III-V) nego u onih s jednostavnim (Lown I-II), (slika 9).



$p=0,037$

Slika 9. QT interval u bolesnika sa jednostavnim i složenim ventrikularnim aritmijama.

Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

QTc interval

QTc interval bio je nešto duži u bolesnika sa kompleksnim ventrikularnim aritmijama nego u onih sa jednostavnim, ali razlika nije bila statistički značajna.

4.9. Skupina bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom

Izoliranu sistoličku hipertenziju (engl. "isolated systolic hypertension", ISHT) (sistolički tlak >140 mmHg i dijastolički ≤ 90 mmHg) imalo je 36 bolesnika ($36/192=19\%$), 16 muškaraca ($16/87=18\%$) i 20 žena ($20/105=19\%$), podjednako u oba spola.

Učestalost ventrikularnih aritmija mjerenih klasifikacijom prema Lownu nije se razlikovala u kategorijama I-II te III-V u bolesnika sa i bez ISHT (tablica 23).

Tablica 23. Učestalost ventrikularnih aritmija u bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom.

	ISHT		Ukupno	<i>p</i>
	Ne	Da		
Lown I-II	98	20	118	
Lown III-V	58	16	74	0,419
Ukupno	156	36	192	

ISHT (engl. "isolated systolic hypertension") = izolirana sistolička hipertenzija.

4.10. Povezanost indeksa tjelesne mase s masom lijeve klijetke i indeksom mase lijeve klijetke

Istražena je koreliranost vrijednosti BMI s LVM i LVMI za cijelu skupinu bolesnika. Koeficijent korelacije za LVM je iznosio $r=0,185$, što je bilo blago statistički značajno. Povezanosti LVMI sa BMI nije bilo (tablica 24).

4.11. Povezanost površine tijela s masom lijeve klijetke i indeksom mase lijeve klijetke

Korelacija vrijednosti BSA sa LVM iskazivala je snažnu statističku značajnost s koeficijentom korelacije $r=0,45$ za cijelu skupinu. Povezanosti BSA sa LVMI nije bilo (tablica 24).

Tablica 24. Povezanost BMI i BSA s LVM i LVMI.

	LVM	LVMI
BMI	$r = 0,185$ ($p = 0,016$)	$r = 0,035$ ($p = 0,647$)
BSA	$r = 0,45$ ($p < \mathbf{0,0001}$)	$r = 0,02$ ($p = 0,814$)

LVM (engl. "left ventricular mass") = masa lijeve klijetke, LVMI (engl. "left ventricular mass index") = indeks mase lijeve klijetke, BMI (engl. "body mass index") = indeks tjelesne mase, BSA(engl. "body surface area") = površina tijela, r (engl. "coefficient correlation") = koeficijent korelacije.

4.12. Povezanost mase lijeve klijetke s učestalošću ventrikularnih aritmija

Analiza ove kontingencijske tablice pokazuje da nema povezanosti LVMI i učestalosti ventrikularnih aritmija. Postojala je samo tendencija porasta učestalosti jednostavnih i složenih ventrikularnih aritmija sa rastom vrijednosti LVMI.

4.13. Analiza primijenjene terapije prema skupinama bolesnika

Nije bilo razlike u trajanju liječenja među pojedinim skupinama bolesnika ($p=0,858$) ni u vrsti primijenjene terapije. Antihipertenzivi su bili podjednako raspoređeni u pojedinim skupinama obzirom na tip LVH (Pearson χ^2 test) (tablica 25). Analiza prema podskupinama (stupnju LVH) također nije pokazala razlike.

Tablica 25. Antihipertenzivna terapija u ispitivanoj populaciji.

Antihipertenzivi	Tip LVH (broj bolesnika)			Ukupno	p
	Koncentrična	Ekscentrična	Asimetrična		
ACE inhibitori (i ARB)	85 (70%)	34 (63%)	14 (82%)	133 (69%)	0,296
Kalcijски antagonisti	94 (78%)	39 (72%)	11 (65%)	144 (75%)	0,438
Beta blokatori	60 (50%)	26 (48%)	9 (53%)	95 (49%)	0,941
Diuretici	55 (46%)	24 (44%)	6 (35%)	85 (44%)	0,732

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke, ARB (engl. "angiotensin receptor blockers") = blokatori angiotenzinskih receptora.

Prije ispitivanja su bolesnici uzimali dva ili više antihipertenzivna lijeka. Nije bilo razlike u učestalosti primijenjenih anti-aritmika između skupina ili podskupina (Fischer test, $p=0.423$ za propafenon (26 bolesnika); $p=0.150$ za amiodaron (8 bolesnika); $p=0.750$ za verapamil (9 bolesnika); i $p=0.571$ za medigoxin (14 bolesnika); samo dva bolesnika su liječena mexiletinom). Nije bilo razlike ni u koncentraciji lijekova između pojedinih skupina i podskupina LVH (analiza varijanci, $p=0.536$ i 0.146 za propafenon; $p=0.563$ i 0.465 za amiodaron; $p=0.219$ i 0.298 za verapamil; svi bolesnici su liječeni istom dozom medigoxina (0.1mg jednom dnevno)). Rezultati su bili slični za beta-blokatore (atenolol, bisoprolol i carvedilol). Samo jedan bolesnik je liječen sotalolom.

5. RASPRAVA

Ispitivana populacija su bili dugogodišnji hipertoničari s prosječnim trajanjem hipertenzije od 16 godina i prekomjernom **tjelesnom težinom** (80% ispitanika). To su čimbenici koji sigurno utječu na LVM. Mnoga su izvješća opisala promjene LVM u starih debelih osoba (328,349-351). U Tromsø studiji (16) dobiven je jak sinergizam između BMI, sistoličkog tlaka i LVH u muškaraca ali ne i u žena. Crisostomo i sur. (324) su dobili pozitivnu korelaciju između stupnja debljine i LVM u mladih debelih normotenzivnih žena. E/A omjer bio je niži u grupi gojaznih, a zaključili su da je LVH uzrokovana prije svega porastom dijastoličkog volumena. Alpert i sur. (352,353) i Karason i sur. (354) su pokazali da redukcija tjelesne težine poboljšava dijastoličko punjenje i povoljno utječe na EF. Lauer i sur. (328) su također primijetili pozitivnu korelaciju između LVM i BMI.

Mi nismo dobili pozitivnu korelaciju između **trajanja hipertenzije** i stupnja (ni tipa) LVH. To se može objasniti ili netočnim anamnestičkim podacima ili činjenicom da je većina ispitanika prije uvrštenja u istraživanje dugo liječena antihipertenzivima. Tlačno opterećenje i trajanje hipertenzije izgleda ne utječu na tip (koncentrična ili ekscentrična) LVH (320). Straumann i sur. dobili su pozitivnu korelaciju između asimetrične LVH i trajanja hipertenzije u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi. (251).

Velika većina naših ispitanika su bili fizički neaktivni s povišenim vrijednostima **lipida** i ureje u serumu. Takaoka i sur. su dobili značajno više vrijednosti oksidiranog LDL-kolesterola u hipertenzivnih bolesnika s LVH nego u ispitanika bez LVH. Multiplom regresijskom analizom dokazali su da je oksidirani LDL-kolesterol čimbenik rizika za LVMI u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom (355). Mi nažalost, nismo uspjeli skupiti dovoljno podataka za HDL-kolesterol i LDL-kolesterol da bi se mogla učiniti

statistička analiza, ali je zato visok postotak naših ispitanika imao povišen kolesterol (83.3%) i trigliceride (74.5%) u serumu. Zhao i sur. (356) pronašli su najveću učestalost ventrikularnih aritmija, složenih ventrikularnih aritmija i VT upravo u bolesnika s LVH i povišenim lipidima u serumu. U opsežnoj studiji Thomasa i sur. (357) provedenoj u Francuskoj na ispitanicima mlađim od 55 godina prevalencija visokog kolesterola bila je preko dva puta veća u hipertenzivnih muškaraca nego u normotenzivnih. U žena je ista bila preko tri puta. Granično povišenje tlaka (130-139 mmHg) i kolesterola (200-239 mg/dl) dovodi u muškaraca do trostrukog ili četverostrukog porasta rizika od CV bolesti. Muškarci sa sistoličkim tlakom ≥ 160 mmHg (5% ispitanika) imaju deset puta viši CV rizik i rizik od koronarne bolesti srca, posebice ako je povišen kolesterol. U žena iste dobi primijećen je sličan trend, ali rezultati nisu bili značajni vjerojatno zbog niske stope smrtnosti od CV bolesti.

Složene ventrikularne aritmije u **elektrokardiogramu** imalo je 3% bolesnika, na testu opterećenja taj postotak raste na 7%, a tijekom Holter monitoringa registrirano je istih u preko 40% bolesnika. Prosječni QTc interval za cijelu skupinu bolesnika je na gornjoj granici normale što je sukladno s patološkim supstratom u miokardu. U danskoj studiji Elming-a i sur. (312) rizični omjer za CV smrtnost QTc ≥ 440 ms je bio 3.3 u općoj populaciji i 8.1 u grupi CV bolesnika uključujući i bolesnike sa hipertenzijom. Češća pojava SPB nego VPB može se objasniti tako da se električna remodelacija u hipertenziji zbiva prije u pretklijetkama nego u LV.

Ehokardiografska mjerenja su potvrdila antropološke razlike među spolovima te su muškarci imali veće srčane šupljine i LVM. Isto su dobili Verdecchia i sur. (69). Indeksiranjem mase lijeve klijetke prema površini tijela (LVMI) ta se razlika među spolovima gubi. Vrijednosti prosječnog LVMI u cijeloj skupini, i u oba spola, bile su daleko iznad normalnih vrijednosti. To potvrđuje ispravan odabir bolesnika i

relevantnost daljnjih analiza. LVMI je bio za 6.62 g/m^2 veći u muškaraca nego u žena (statistički ne značajno). Perticone i sur. (320) su na sličnom broju bolesnika dobili za 10.4 g/m^2 veći LVMI u muškaraca nego u žena. Naši bolesnici s ekscentričnim tipom LVH imali su najveći LA i najveći LVMI. Najčešća LVH je koncentrična (64% naših ispitanika). Isto se navodi u članku Šmalcelja (40) i Savija i sur. (321). Verdecchia i sur. (1) i Koren i sur. (7) su imali nešto veći broj ekscentričnih LVH od koncentričnih, ali njihov uzorak nije bio randomiziran već izabran u približnom omjeru s namjerom da se uspoređi učestalost smrtnih CV događaja. Ekscentrična LVH se nalazi češće u naših muških bolesnika i većinom je blagog stupnja. To bi se moglo objasniti većim promjerom srčanih šupljina u muškaraca. U 35% bolesnika nalazi se blaga LVH koja prema nekim autorima (313, 358) ne nosi povećan rizik ni od složenih niti od jednostavnih ventrikularnih aritmija.

Naši su rezultati pokazali značajno veći broj **supraventrikularnih ekstrasistola** kod koncentrične i ekscentrične LVH nego kod asimetrične. Dimenzije LA također su bile značajno veće u bolesnika s koncentričnim i ekscentričnim tipom što objašnjava veću incidenciju SPB. Također smo primijetili veću učestalost SPB kod umjerene i teške LVH. Učestalost SPT i AF nije se razlikovala s obzirom na stupanj i tip LVH. Schannwell i sur. (58) su također pronašli veću učestalost supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija u bolesnika s LVH nego u hipertoničara bez LVH. Njihova učestalost je ovisila i o stupnju LVH. Supraventrikularne aritmije su bile usko povezane s abnormalnom dijastoličkom funkcijom LV dok ventrikularne nisu. Szymanski i sur. (316) i Nunez i sur. (41) dobili su veću učestalost supraventrikularnih aritmija u skupini bolesnika s asimetričnom LVH. Hipertenzija uz prisutnost LVH spada u posebna CV stanja udružena s AF (307). Rizzo i sur. (215) su dobili linearnu korelaciju između volumena atrijske i supraventrikularnih aritmija u bolesnika s LVH. U

sportaša, koji imaju veću dimenziju pretkljetki i kljetki i veću LVM nego opća populacija, veća je incidencija izolirane AF (63% prema 15%). Te su epizode vagalne prirode za razliku od sedanternih osoba (359). Prvi korak u liječenju treba biti dekonicioniranje smanjenjem intenziteta treninga. Bradikardija i veće oscilacije pulsa pri brznoj frekvenciji su osobine treniranih ljudi (359). Jedna prospektivna američka studija na 2384 bolesnika prosječne dobi od 81 godine je pokazala povezanost LVH i kronične atrijske fibrilacije s incidencijom novih tromboembolijskih moždanih udara (360). U jednoj meta-analizi njemačkih autora (361) hipertenzija je bila glavni uzrok nereumatske atrijske fibrilacije i drugih supraventrikularnih aritmija.

U ispitivanom uzorku nije bilo statistički značajne razlike između skupina u učestalosti jednostavnih i složenih **ventrikularnih aritmija**. S obzirom na stupanj LVH, veća incidencija ventrikularnih aritmija je pronađena kod umjerenog i teškog stupnja za sve tipove (iako ne značajna). Kod koncentričnog tipa razlika je bila statistički značajna za jednostavne ventrikularne aritmije. Izgleda da koncentrična hipertrofija nosi najveći rizik, a ekscentrična srednji rizik za smrtnost i obolijevanje od CV komplikacija (38). Neki autori (235) pronašli su povezanost između asimptomatskih lezija bijele moždane tvari i koncentrične LVH (što nije bio slučaj za ekscentričnu LVH). Nunez i sur. našli su podjednaku prevalenciju i složenost ventrikularnih aritmija u hipertoničara s koncentričnom i asimetričnom LVH (41), a ne ekscentričnom i asimetričnom kako je navedeno u članku "European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management" pod naslovom "Hypertension and Arrhythmia" distribuiranom na Europskom sastanku o hipertenziji u Milanu, srpanj 2005.g.. Prevalencija i složenost supraventrikularnih aritmija bila je, u istom ispitivanju, značano veća samo u bolesnika s asimetričnom LVH. Podjednaku učestalost ventrikularnih aritmija s obzirom na morfološki tip LVH i LVMI našli su i Mammarella i sur. (223) te

Franchi i sur. (362). Posljednji su pronašli skoro značajno veću učestalost složenih ventrikularnih aritmija u bolesnika s ekscentričnom LVH u odnosu na koncentričnu LVH i hipertenzivne bolesnike bez LVH. Njihov uzorak je bio mali (17 bolesnika s ekscentričnom, 30 s koncentričnom i 12 bolesnika bez LVH). Također isti autori nisu dobili značajnu razliku u veličini LVMI između bolesnika s ekscentričnom LVH s i bez potencijalno malignih ventrikularnih aritmija. Ozdemir i sur. (363) dobili su značajno veći postotak složenih ventrikularnih aritmija (Lown >II) u bolesnika s koncentričnom LVH nego u bolesnika s koncentričnom remodelacijom ili normalnom geometrijom LV. LVMI njihovih bolesnika značajno je korelirao sa stupnjevima Lown II-III i Lown IVa-IVb ventrikularnih aritmija. Mi smo dobili blagu neznačajnu korelaciju (tablica 14). Svishchenko i sur. (364) su pronašli da je rano dijastoličko punjenje produljeno a sistolički istisni udio povišen u bolesnika s koncentričnom LVH. U bolesnika s ekscentričnom LVH dijastoličko punjenje je bilo normalno. Prevalencija ventrikularnih aritmija je povećana u hipertenzivnih bolesnika bez LVH u usporedbi s normotenzivnim. Ako postoji LVH rizik od VT se četverostruko povećava. Postojanje LVH povezana je s porastom smrtnosti od svih uzroka za sedam puta u muškaraca i devet puta u žena. Regresija hipertrofije je praćena smanjenjem učestalosti ventrikularnih ekstrasistola (364).

U našoj analizi **dob bolesnika** nije utjecala na stupanj i tip LVH. Isto je dobiveno u radu (16). Ipak nismo imali ispitanika mlađih od 43 godine. Tingleff i sur. (23) nalaze značajno češće LVH među hipertenzivnim osobama u odnosu na normotenzivne samo u grupi starijih bolesnika (65 godina).

Sistolički tlak u naših bolesnika je blago (statistički ne značajno) rastao sa stupnjem LVH, a značajno je bio viši u žena nego u muškaraca. Prvi rezultat je bolje tumačiti obrnuto, odnosno da je stupanj LVH rastao upravo proporcionalno s visinom sistoličkog

krvnog tlaka, što je logično. Statistička značajnost nije dostignuta vjerojatno stoga što su bolesnici većinom bili liječeni prije istraživanja pa je stupanj LVH bio manji nego da nisu bili liječeni. Ipak i ovakva blaga korelacija donekle zadovoljava očekivano. Verdecchia i sur. (69) su dobili značajnu korelaciju na 2545 neliječenih hipertoničara. U njihovom istraživanju žene su također imale viši sistolički tlak od muškaraca. Vriz i sur. su u HARVEST studiji (365) dobili jasnu tendenciju porasta LVM, debljine LVPW i debljine IVS s porastom sistoličkog krvnog tlaka, ali samo u žena. Ispitali su samo I. stupanj hipertenzije. Neki istraživači su pronašli značajnu korelaciju između učinka bijele kute i LVM što sugerira da učinak bijele kute nije nedužan fenomen (125).

Sistolički tlak nije korelirao s tipom LVH što znači da vrsta remodelacije miokarda u hipertoničara ne ovisi o vrijednosti tlaka već o drugim čimbenicima. To su vjerojatno mehanizmi na nivou genske regulacije i ekspresije koji određuju raspored i umnažanje sarkomera u paralelnom ili uzdužnom smjeru te sinteza proteina preko drugih glasnika ("second messengers") koji se u novije vrijeme istražuju (40). Neki autori tvrde da volumno preopterećenje izaziva asimetričnu LVH (18,366), a da dilatativni oblik LVH nastaje u kasnoj fazi hipertenzivne bolesti (333). Verdecchia i sur. (1) su dobili više vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka mjerenog 24-satnim monitoringom u bolesnika s koncentričnom LVH nego u bolesnika s ekscentričnom LVH. Ovaj oblik mjerenja drži se superiornijim u odnosu na kliničko mjerenje u predviđanju oštećenja ciljnih organa i budućih CV komplikacija hipertenzije (69,227). Dobili su također i više vrijednosti klinički mjerenog krvnog tlaka u bolesnika s koncentričnom LVH (1).

Dijastolički krvni tlak nije utjecao na tip i stupanj LVH naših bolesnika. Blagu negativnu povezanost su dobili autori (69). Dijastolički krvni tlak izgleda ne utječe na porast mase LV (353,367,368).

Ni **srednji tlak** nije bio povezan sa stupnjem i tipom LVH. **Tlak pulsa** je blago rastao sa stupnjem LVH (ne značajno) što je vjerojatno posredovano sistoličkim tlakom. Značajno najviši je bio kod koncentrične LVH u odnosu na ekscentričnu i asimetričnu LVH. Kako nismo dobili isti rezultat za sistolički tlak proizlazi da tlak pulsa ima veći utjecaj na oblikovanje geometrije LV. U radu (69) sistolički tlak je imao veći učinak na LVM od tlaka pulsa. Sve komponente krvnog tlaka bile su pozitivno povezane s LVM. 24-satni sistolički tlak je bio glavni nezavisni čimbenik koji je određivao LVM. Chemla i sur. (228) su našli jaku povezanost između LVM i aortalnog tlaka pulsa. Tlak pulsa u aorti >85 mmHg može pomoći u identifikaciji hipertoničara s koncentričnom LVH. 24-satni tlak pulsa značajno je korelirao sa starošću i indeksom arterijske krutosti (316). Tlak pulsa i sistolički tlak bili su značajno viši u bolesnika s LVH nego u osoba bez LVH. Tlak pulsa se smatra nezavisnim predskazateljem CV smrtnosti i smrtnosti od svih uzroka (369). Povišen 24-satni tlak pulsa u neliječenih bolesnika s esencijalnom hipertenzijom je povezan s klasičnim pokazateljima loše prognoze (starosna dob, dijabetes, koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest, non-dipping i LVH). Autori (369) su pronašli da je povišen tlak pulsa također povezan s većim promjerom LA, povišenim natrijem, bikarbonatima i aldosteronom u serumu, sugerirajući da opterećenje vodom i soli može biti upleteno u patofiziologiju povišenog tlaka pulsa. Time se može objasniti velika učinkovitost diuretika u liječenju izolirane sistoličke hipertenzije. Povišen tlak pulsa korelirao je s LVMI i u radu Vyssoulisa i sur. (370) koji su obradili veliku grupu (8165) bolesnika s neliječenom esencijalnom hipertenzijom. Tahikardija nije bila čimbenik u razvoju LVH, dok je nasuprot tome bradikardija bila praćena povišenim LVMI u svi starosnim skupinama (174,370). Iida i sur. (371) su dobili slične rezultate. Njihovi bolesnici praćeni su 48-satnim mjerenjem tlaka, a povišen tlak pulsa je

ukazivao na izrazitiju LVH i bio čimbenik rizika za koncentričnu LVH. Isto su zaključili Lozano i sur. (372).

Nije bilo povezanosti između pojedinih varijabli tlaka i učestalosti ventrikularnih aritmija u naših bolesnika.

Promatrano za cijelu skupinu bolesnika nije bilo povezanosti duljine **QT intervala** i stupnja odnosno tipa LVH. Duljina QT intervala u naših muških bolesnika s teškom LVH bila je nešto veća nego u žena (ne značajno), a u onih s ekscentričnom LVH bila je značajno veća nego u bolesnica.

LVH može produžiti QT interval. Problemi postoje u mjerenju QT intervala, posebice QT disperzije. To može ograničiti njegovo tumačenje. QT interval je definiran kao vremenski razmak između početka QRS kompleksa i točke u kojoj izoelektrična linija siječe tangentu povučenu u najnižoj točki T vala (tzv. tangencijalna metoda). Kada je T val bifazičan ili postoji U val na T valu, uključen je kao dio mjerenja QT intervala, ali normalan U val koji je odijeljen od T vala nije uključen (334). Kraj T vala nije uvijek lako odrediti. Lakše je odrediti vrh T vala. Stoga je mjerenje QT-vrh intervala iz samo jednog elektrokardiografskog odvoda (I) prikladniji klinički indeks. Već postoje i rezultati koji ukazuju da je korigirani (za maksimalnu frekvenciju srca) QT-vrh interval udružen sa srčanom smrtnosti (173). Pokazano je da je disperzija QT-vrh intervala veća u bolesnika sa inducibilnom ventrikularnom tahikardijom (373). QT-vrh interval se mjeri od početka QRS kompleksa do vrha T vala. Vrh T vala je točka u kojoj T val ima najveću amplitudu. To se primijenjuje i na inverzne T valove. Ako je T val bifazičan, tada se u obzir uzima defleksija s najvišom amplitudom. Ako su pozitivna i negativna komponenta jednake amplitude, mjerenje se ne radi (346). Wong i sur. (346) su zaključili da ako svi bolesnici s produljenim QT-vrh intervalom (≥ 300 ms) imaju ehokardiogram neće biti propušten niti jedan slučaj LVH (100% senzitivnost). Ovaj

novi kriterij ima bolju pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost nego voltažni kriterij Sokolow-Lyiona i jeftiniji je (346). Mi nismo koristili ovu metodu mjerenja jer još nema dovoljno radova koji su promatrali odnos QT-vrh intervala i LVH u hipertenzivnih bolesnika.

Prospektivne studije osoba bez bolesti srca provedene u Nizozemskoj pronašle su značajnu povezanost između produljenog QT intervala i rizika od iznenadne srčane smrti ili CV smrti tijekom 15-20 godina praćenja (374). U Zutphen studiji je zaključeno da su muškarci s $QTc > 420$ ms imali veći rizik za CV smrt od muškaraca s kraćim QTc intervalom (374). Dvadesetosmogodišnje prećenje Nizozemaca na služenju civilnog vojnog roka pokazalo je da $QTc > 440$ ms (što je gornja granica normale prema drugom izvoru (375)) značajno predskazuje CV smrt s pridruženim relativnim rizikom od 2:1(376). Jednostavni voltažni kriterij za LVH bolji je skrining za otkrivanje LVH od QT parametara (174).

Promatrano za cijelu skupinu naših bolenika nije bilo značajne povezanosti **QTc intervala** sa stupnjem i tipom LVH. Ipak su muškarci s teškom koncentričnom i ekscentričnom LVH imali veće vrijednosti QTc intervala (statistički ne značajno). Promatrano prema stupnju LVH opet se samo u muškaraca uočava pozitivna korelacija s duljinom QTc intervala koja je blizu statističke značajnosti ($p=0.081$). Nepostizanje statističke značajnosti vjerojatno je posljedica malog broja bolesnika s teškim stupnjem LVH. Takve bolesnike je teško dobiti u većem broju jer se na našem gradskom području oni počinju često liječiti prije no što dođu do specijalističke internističke ordinacije ili budu uočeni relativno rano kada se teška LVH još ne stigne razviti. K tome treba uzeti u obzir da uz hipertenzivnu kardiomiopatiju ne smiju imati druge bolesti navedene u poglavlju o metodama. Stoga je malo radova objavljenih u literaturi koji su istraživali ovu korelaciju i na malom broju bolesnika. Kulan i sur. (333) analizirali su svega 38

bolesnika s esencijalnom hipertenzijom i LVH i pokušali ih podijeliti i skupine prema tipu LVH. Zaključili su da duljina QTc intervala pozitivno korelira s LVMI i LVIDd. Najdulji QTc intervali zabilježeni su u bolesnika s LVH i kompleksnim aritmijama. Senzitivnost QTc intervala duljeg od 380 ms bila je 74%, a specifičnost 89% za otkrivanje kompleksnih ventrikularnih aritmija. Zaključili su da bolesnici s LVH imaju veću incidenciju kompleksnih ventrikularnih aritmija i da produljenje QTc intervala u tih bolesnika može biti dobar pokazatelj povišenog rizika od aritmija. Prosječna duljina QTc intervala njihovih bolesnika s LVH bila je samo 378 ± 44 ms a u naših 425 ± 34 ms. To govori da su naši bolesnici vjerojatno imali prosječno težu LVH, a uz to i uzorak je bio mnogo veći te su rezultati vjerojatno bliži istini. Navedeni autori su također dobili najveće vrijednosti QTc intervala u bolesnika s dilatiranom (ekscentričnom) LVH no njihovi kriteriji su bili blaži odnosno tipizacija LVH nije rađena izračunavanjem RWT već jednostavnijim zbrajanjem debljine IVS i LVPW. Stoga su dobili statističku značajnost. Najteže aritmije imali su bolesnici s dilatacijom miokarda (s i bez LVH) pa su zaključili da imaju povišen rizik od iznenadne srčane smrti. Ograničenje njihove studije je bilo, kako sami navode, mjerenje QT intervala samo iz II. odvoda.

Nekoliko čimbenika može utjecati na povećanu ektopičku aktivnost LV u bolesnika s LVH. Povećana podražljivost hipertrofiranih miocita, fibroza u hipertrofičnom miokardu koja dovodi do elektrofiziološke nehomogenosti, rastezanje pojedinih miocita, povećana potreba miokarda za kisikom, oštećena propusnost membrane za različite ione i povećana simpatička aktivnost su patofiziološki čimbenici za povećanje učestalosti ventrikularnih aritmija (377-379).

Ni za vrijednosti **QT disperzije** nije bilo značajne razlike s obzirom na stupanj i tip LVH promatrano za cijelu skupinu naših bolesnika no ponovo je u skupini muškaraca QT disperzija imala veće vrijednosti kod teške koncentrične i ekscentrične LVH.

Značajno veća QT disperzija bila je u muškaraca s teškom LVH u odnosu na druge stupnjeve. Sigurno da je na takve polovične rezultate utjecala preciznost mjerenja koja je provedena ručno i koja ima puno zamjerki.

Ručno određivanje završetka T vala je vrlo nepouzđano (380). Na žalost postojeće automatske metode nisu dokazale prednost. Glavni izvor pogrešaka i za očitavatelje i za kompjutore su niske amplitude T valova (381,382) i granica između T i U vala ili P vala. Morfologija T valova također snažno utječe na mjerenje QT intervala. Postoji nekoliko temeljnih algoritama za automatsko određivanje završetka T vala: metoda praga ("threshold") koja se primjenjuje na izvorni T val ili na završetak njegove negativne komponente (kod bifazičnog T vala); metoda tangente koja prolazi najstrmijom točkom silaznog kraka T vala i metoda tangente s linijom kroz vrh T vala i točku najveće kosine. Kod izraženog U vala točka najbliža stvarnom završetku T vala dobije se u sjecištu tangente povučene kroz točku najstrmijeg dijela kosine i izoelektrične linije ili je to granica između T i U vala. Tradicionalno ručno mjerenje početka Q zupca je u svakom odvodu posebno (383). Teoretski, ispravno mjerenje QT disperzije zahtjeva istodobno snimanje svih 12 odvoda da bi se izbjegao učinak QT dinamike uslijed promjena srčane frekvencije. Mnoge klinike su mjerile QT disperziju samo u 6 prekordijalnih odvoda. Pokazano je da se QT disperzija smanjuje s manjim brojem odvoda uporabljenih za mjerenje. Razlike u QT disperziji među pojedinim grupama bolesnika mogu još uvijek biti otkrivene i uporabom samo tri odvoda (aVF, V1, V4), koji izgleda najviše doprinose QT disperziji (384). Praktički svaka kombinacija odvoda može otkriti abnormalnosti u morfologiji T petlje i preslikati ih u povećanu QT disperziju. "Manuelno" mjerenje radi se pomoću ravnala (385), a zlatni standard je ručno mjerenje uz primjenu digitalizirane ploče (386). Izvještavalo se o relativnim pogreškama između 25% i 40% između mjeritelja i unutar mjerenja jednog

mjeritelja za ručno mjrenje QT disperzije, i suprastavljeno rezultatu od <6% za ručno mjrenje QT intervala (175,387).

Povećanu QT disperziju u bolesnika s LVH i veću učestalost VPB (i složenih ventrikularnih aritmija) kod tih bolesnika zabilježili su i drugi (84,85,156). Isti autori (85) našli su neznajno veći LVMI u toj skupini starijih bolesnika. Ichkhan i sur. (156) dobili su značajnu korelaciju između QT disperzije i LVM u hipertenzivnih bolesnika. Zaključili su da LVH, a ne hipertenzija per se, dovodi do povećane QT disperzije jer hipertenzivni bolesnici bez LVH nisu imali povećanu QT disperziju. Ozdemir i sur. (363) pronašli su u svom istraživanju na 80 bolesnika da posebno u onih s koncentričnom LVH povećana incidencija ventrikularnih aritmija korelira s povećanom QT disperzijom. Autori (317) dobili su najveći utjecaj asimetrične LVH na QT disperziju, ali nisu dobili povezanost između učestalosti VPB i QT disperzije niti učestalosti VPB i LVMI.

U našoj skupini duljina QT intervala korelirala je s težinom ventrikularnih aritmija. QTc interval bio je također duži u kategoriji složenih aritmija ali razlika u odnosu na skupinu s jednostavnim aritmijama nije bila značajna. Neki autori (150) su istraživali kasne potencijale u hipertenzivnih bolesnika s LVH i kompleksnim aritmijama. Zaključili su da je pojavnost teških aritmija izgleda više povezana s kasnim potencijalima nego s LVH.

Analiza učestalosti ventrikularnih aritmija u grupi bolesnika s **ISHT** pokazala je da one nisu češće nego u grupi bolesnika koji su imali povišen sistolički i dijastolički tlak. Mammarella i sur. (223) su zabilježili 6.8% kompleksnih ventrikularnih aritmija u starijih normotenzivnih bolesnika prema 17.1% bolesnika sa sistoličkom hipertenzijom, 31.5 % onih s dijastoličkom hipertenzijom i 20.4% onih s povišenim sistoličkim i dijastoličkim tlakom. Aritmije se nisu razlikovale s obzirom na morfologiju LVH ni

LVMI, niti je bilo statistički značajne razlike u učestalosti ventrikularnih aritmija između grupa koje smo i mi promatrali. Mi nismo imali dovoljno bolesnika s izoliranom dijastoličkom hipertenzijom da bismo mogli učiniti analizu. Drugi autori (322) su također analizirali starije bolesnike s ISHT i zabilježili 33% kompleksnih ventrikularnih aritmija u bolesnika s LVH, 10% u hipertoničara bez LVH i 6% u normotenzivnih ispitanika. Zaključili su da treba agresivnije liječiti starije bolesnike s LVH.

Mayet i sur. (332) su došli do zanimljivog zaključka nakon što su pratili hipertenzivne bolesnike sa i bez terapije. Bolesnici s LVH koji su bili na dugotrajnom antihipertenzivnom liječenju imali su veću prevalenciju kompleksnih ventrikularnih aritmija u usporedbi s neliječenim hipertoničarima, čak i ako su ovi drugi imali LVH.

Naši su bolesnici imali graničnu korelaciju između **BMI i LVM**, pretežito na račun muških ispitanika (u žena je $p=0.08$ što nije daleko od statističke značajnosti). Takav se rezultat poklapa s dosad objavljenim podacima da debeli ljudi imaju veću masu LV (324,325,327,328). Autori (325) su izračunali da to povećanje iznosi 15-41% više u odnosu na grupu zdravih normotenzivnih ljudi, neovisno o spolu i sistoličkom tlaku. Indeksacijom LVM sa BSA te se razlika gubi ili čak opada između osoba normalne težine i ekstremno debelih. Takav smo rezultati i mi dobili, naime nije bilo korelacije između BMI i LVMI. Bolji pokazatelj je indeksacija LVM s visinom ($LVM/visina$) (325). Mansoor i sur. su pronašli da su BMI i LVMI imaju značajan utjecaj i na veličinu LA dok parametri 24-satnog mjerenja krvnog tlaka nemaju (388).

Promatrajući povezanost **BSA sa LVM** dobili smo značajnost za cijelu skupinu bolesnika zbog jake korelacije u muškoj skupini. Povezanosti između BSA i LVMI nije bilo. Nismo dobili značajnu korelaciju ni između BSA i stupnja LVH, kao ni neki raniji radovi (325). To ponovo pokazuje da BSA nije najbolji pokazatelj za istraživanje ovih odnosa kako je već navedeno u prethodnom odjeljku.

Analizirajući povezanost između LVMI dobivenog računski i stupnja LVH dobivenog ehokardiografskim mjerenjem korelacija je visoko pozitivna što znači da su računanja izvedena iz ehokardiografskih mjerenja učinjena precizno.

Nismo zabilježili značajnu pozitivnu povezanost između **LVMI i učestalosti ventrikularnih aritmija** u naših bolesnika, ali ako pažljivije analiziramo rezultate može se ipak uočiti blagi porast učestalosti jednostavnih i složenih ventrikularnih aritmija do vrijednosti LVMI od 180 g/m². Nakon toga učestalost je niža, ali opet postoji veća učestalost aritmija u onih bolesnika čiji je LVMI ≥ 200 g/m² nego u onih s LVMI 180-200 g/m². Moglo bi se zaključiti da postoji tendencija ka povećanju učestalosti ventrikularnih aritmija s porastom LVMI, ali ona još nije jasna. Devereux (317) i sur. su također dobili negativnu korelaciju. U literaturi se nalazi malo radova koji su pratili ovu korelaciju i dobili statističku značajnost (360). Nalazi se međutim, mnogo radova koji proučavaju prognostičke implikacije LVH i dokazuju povišen rizik od CV obolijevanja i lošu prognozu (1,2,3,17,54,216, 389,390), također i iznenadnu srčanu smrt (376,391).

Da bismo vidjeli postoji li **utjecaj terapije** na rezultate promatranja učinili smo analizu primijenjenih lijekova i duljine liječenja te zaključili na nije bilo razlike u liječenju među promatranim skupinama.

Prikazani rezultati otkrivaju visok postotak srčanih aritmija u hipertoničara sa HLK i njihovu povezanost sa produljenjem QT intervala i povećanjem QT disperzije. Ističu koncentrični tip HLK i nešto manje ekscentrični tip HLK kao najrizičniji za pojavu atrijalnih ekstrasistola te kombinaciju teškog stupnja i koncentričnog tipa HLK kao stanja s najvećim rizikom za pojavu ventrikularnih aritmija. Takvi bolesnici zahtijevaju intenzivnu dijagnostiku i liječenje. Implikacija rezultata u kliničkoj praksi bila bi da bolesnici s umjerenom i teškom koncentričnom i ekscentričnom hipertrofijom lijeve

klijetke trebaju uvijek biti testirani Holter monitoringom i testom opterećenja te liječeni maksimalno podnošljivom dozom antihipertenziva, osobito inhibitorima konvertaze angiotenzina ili blokatorima angiotenzinskih receptora.

Ograničenja studije

Koronarnu bolest kod naših ispitanika nismo mogli sasvim isključiti. Raditi koronarnu angiografiju kod bolesnika bez znakova bolesti nije imalo smisla, a radionukleotidna scintigrafija miokarda s testom opterećenja je preskupa i dugotrajna za veće rutinsko istraživanje. Stoga smo se služili metodama iz sličnih objavljenih radova.

Period prekida antihipertenzivnog liječenja od 48 sati je prekratak da bi se izbjegao utjecaj lijekova na tlak, ali bi duža pauza mogla ugroziti bolesnike ili dovesti do smanjene suradnje. U cilju izbjegavanja utjecaja antihipertenzivnog liječenja na ishod rezultata ispitali smo da li postoje razlike u vrsti i trajanju liječenja među grupama. Dobili smo negativan rezultat.

Imali smo mali broj bolesnika s asimetričnim tipom i onih s teškim stupnjem LVH. Statističkim metodama nastojali smo izbjeći taj objektivni problem.

6. ZAKLJUČCI

1. **Najčešća je koncentrična LVH (64%), zatim ekscentrična (27%) pa asimetrična (9%).** Teška LVH se nalazi u 10% bolesnika.
2. **Prevalencija SPB je značajno veća kod koncentrične i ekscentrične LVH i korelira sa stupnjem LVH u koncentričnom tipu.** Bolesnici s LVH često imaju AF i SPT (njih 12%).
3. Tijekom testa opterećenja često se javljaju **složene ventrikularne aritmije** (u 7% bolesnika), a na Holter monitoringu čak u **40% bolesnika** s LVH (VT u 12% bolesnika). Značajno češće imaju SPB od VPB.
4. **Pojavnost ventrikularnih aritmija ne rezlikuje se s obzirom na tip LVH.**
5. Prevalencija ventrikularnih aritmija **korelira sa stupnjem LVH** (značajno za VPB kod koncentrične LVH) i blago sa LVMI. **Moguće da koncentrična LVH ipak predstavlja veći aritmogeni rizik.**
6. **Tlak pulsa** je značajno veći u bolesnika s koncentričnom LVH. Proizlazi da **ima najvažniji utjecaj na oblikovanje geometrije LV.**
7. Nije bilo značajne povezanosti QTc (i QT) intervala i QT disperzije sa stupnjem i tipom LVH. Ipak su **muškarci s teškom koncentričnom i ekscentričnom LVH imali veće vrijednosti QTc intervala (statistički ne značajno) i QT disperzije (značajno)** od onih s asimetričnom.
8. Duljina QT intervala značajno je veća u kategoriji složenih ventrikularnih aritmija (Lown III-V) nego u kategoriji jednostavnih ventrikularnih aritmija. QTc interval također ima istu tendenciju ali ne značajnu.
9. ISHT ne nosi povećani rizik za ventrikularne aritmije u odnosu na bolesnike sa povišenim sistoličkim i dijastoličkim tlakom.

7. LITERATURA

1. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996; 78:197-202.
2. Schillaci G, Verdecchia P, Perticone F, Cuccurullo O, Porcellati C. Left ventricular mass and prognosis in hypertension: a strong, independent and continuous association. *Am J Hyperten* 1999; 12 (Poster E013):187A.
3. Verdecchia P, Carini G, Circo A et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: The MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1829-35.
4. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108:7-13.
5. 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; 322:1561-6.
6. Casale PN, Devereux RB, Milner M et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105:173-8.
7. 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; 114:345-52.

8. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti RE. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13:1091-5.
9. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C i sur. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:48-54.
10. Krzesinski JM, Rorive G, Van Cauwenberge H. Hypertension and left ventricular hypertrophy. *Acta Cardiol* 1996; 51:143-54.
11. Messerli FH, Soria F. Ventricular dysrhythmias, left ventricular hypertrophy, and sudden death. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8(Suppl 3):557-63.
12. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arc Intern Med* 1997; 157:2413-46.
13. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
14. HE J, Whelton PH, Appel L i sur. Primary prevention of hypertension : Clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288:1882-8.
15. Turek S, Rudan I, Smolej-Narančić N i sur. A large cross-sectional study of health attitudes, knowledge, behaviour and risks in the post-war Croatian population (The first Croatian health project). *Coll Antropol* 2001; 25:77-96.

16. Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population. The Tromsø Study. *Eur Heart J* 1999; 20:429-38.
17. Martinez M, Sancho T, Armada E i sur. Prevalence of left ventricular hypertrophy in patients with mild hypertension in primary care: Impact of echocardiography on cardiovascular risk stratification. *Am J Hypertens* 2003; 16:556-63.
18. Devereux RB, Casale PN, Hammond JW i sur. Echocardiographic detection of pressure-overload left ventricular hypertrophy: effect of criteria and patient population. *J Clin Hypertens* 1987; 3:66-78.
19. Jennings G, Dart A, Meredith I, Laufer E, Dewar E. Effects of exercise and other nonpharmacological measures of blood pressure and cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl 2):S70-4.
20. Coca A, Gabriel R, De la Figuera M i sur. The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: the VITAE study. *J Hypertens* 1999; 17:1471-80.
21. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH i sur. The prevalence and correlates of echo left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:639-50.
22. Laufer E, Jennings GL, Kornar PL, Dewar E. Prevalence of cardiac structural and functional abnormalities in untreated primary hypertension. *Hypertension* 1989; 13: 151-2.
23. Tingleff J, Munch M, Jacobsen TJ i sur. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a hypertensive population. *Eur Heart J* 1996; 17:143-9.
24. Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community is the 'rule of halves' still valid? *Hum Hypertens* 1997; 11:213-20.

25. Joffres MR, Ghadirian P, Fodor JG, Petrasovits A, Chockalingam A, Hamet P. Awareness, treatment and control of hypertension in Canada. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1097-102.
26. De Henauw S, De Bacqer D, Fonteyne W, Stam M, Kornitzer M, De Becker G. Trends in the prevalence detection, treatment and control of arterial hypertension in the Belgian adult population. *J Hypertens* 1998; 16:277-84.
27. Cifkova R, Skodova Z, Hejl Z i sur. Decreased prevalence and improved control of hypertension in the Czech population. *Am J Hypertens* 1999; 12 (Abstract KO44):95 A.
28. Colhoun HM, Dong W, Poulter NR. Blood pressure screening, management and control in England: Results from the health survey for England 1994. *J Hypertens* 1998; 16:747-52.
29. Lang T, de Gaudemaris R, Chatellier G (Groupe d'Epidemiologie de la Societe Française d'Hypertension Arterielle). Prevalence, depistage et prise en charge therapeutique de l'hypertension arterielle dans la population active Française. Unpublished data.
30. Sega R, Cesana G, Valagussa F, Mancina G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: Results from the PAMELA Study. *Ann Exper Clin Med* 1995; 2:25-6.
31. Rywik S. Selected problems on epidemiology of arterial hypertension. *Medipress* 1998; Suppl 7:3-12.
32. Shalnova SA, Deev DA, Oganov GS, Zhukovsky GS. Arterial hypertension impact on mortality in Russia. *Eur Heart J* 1998; 19:(Abstract Suppl) XXth Congress of the European Society of Cardiology:P 705.

33. Coca Payeras A. Evolution del control de la hipertension arterial en Espana. Resultados del Estudio Controlpres 98. *Hipertension* 1998; 15:298-308.
34. Kastarinen MJ, Salomaa VV, Vartiainen EA i sur. Trends in blood pressure levels and control of hypertension in Finland from 1982 to 1997. *J Hypertens* 1998; 16:1379-87.
35. Carretero OA, Opari S. Essential hypertension; Part 1: Definition and etiology. *Circulation* 2000; 10:329-35.
36. Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD, ur. *Harrison's Principles of Internal Medicine*(tenth edition).Mc Graw-Hill Book Company Japan; 1983, str.1476-7.
37. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
38. Agabiti Rosei E. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management. 2001; 2:1-2.
39. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35:580-6.
40. Šmalcelj A. Patogenezna kardijalnih promjena u hipertenzivnog bolesnika. U: *Esencijalna arterijska hipertenzija: klasifikacija i terapijski pristup. Pregled sažetaka i dijapozitiva*. Zagreb: Hrvatsko društvo za hipertenziju; 1997; str.58-59.
41. Nunez BD, Lavie CJ, Messerli FH, Schmieder RE, Caravaglia GE, Nunez M. Comparison of diastolic left ventricular filling and cardiac dysrhythmias in hypertensive patients with and without isolated septal hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994; 74:585-9.

42. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI i sur. Natural history and patterns of current practice in heart failure: the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(Suppl A):A14-19.
43. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure: the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87(Suppl):VI17-23.
44. Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, Sutton GC, Poole-Wilson PA. Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 123:421-6.
45. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; 90:2772-9.
46. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, De Maria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure [vidi komentare]. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:132-9.
47. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ Jr i sur. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1992; 116: 888-95.
48. De Maria R, Gavazzi A, Caroli A, Ometto R, Biagini A, Camerini F. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy as an independent prognostic hallmark: Italian Multicenter Cardiomyopathy Study (SPIC) group. *Am J Cardiol* 1992; 69:1451-7.
49. Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Bernstein JL, Kukin ML. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure [review]. *Circulation* 1987; 75:IV80-92.

50. Devereux RB, de Simone G, Ganau A, Koren MJ, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy associated with hypertension and its relevance as a risk factor for complications [review]. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21(Suppl 2):S38-44.
51. Carabello BA, Nakano K, Corin W, Biederman R, Spann JF. Left ventricular function in experimental volume overload hypertrophy. *Am J Physiol* 1989; 256:H974-81.
52. Devereux RB, de Simone G, Ganau A, Ramon MJ. Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications [review]. *J Hypertens* 1994; 12:S117-27.
53. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening /end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1444-51.
54. Quiñones M, Greenberg B, Kopelen H i sur. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1237-44.
55. Devereux RB, Agabiti-Rosei E, Dahlof B i sur. Regression of left ventricular hypertrophy is a surrogate end-point for morbid events in hypertension treatment trials. *J Hypertens* 1996; 14 (Suppl 2):S95-102.
56. Giordano-Lanza G, Guerra G, Tafuri D. Echocardiography and Doppler sonography in the evaluation of cardiac structure and function. *Ital J Anat Embriol* 2002; 107(4): 215-23.

57. Mockel M, Stork T. Diastolic function in various forms of left ventricular hypertrophy: contribution of active Doppler stress echo [review]. *Int J Sports Med* 1996; 17(Suppl 3): S184-90.
58. Schannwell CM, Schoebel FC, Badiian M i sur. Diastolic functions and atrial arrhythmias in patients with arterial hypertension [German]. *Dtsch Med Wschr* 1998; 123:957-64.
59. Hennersdorf M, Niebch V, Perings C, Vester EG, Strauer BE. Cardiac arrhythmias in arterial hypertension [German, review]. *Dtsch Med Wschr* 2000; 125:1437-43.
60. Miličić D. Elektrokardiografija – jednostavna i nezamjenjiva dijagnostička metoda koja ne zastarjeva. *Hineka* 2002; 2:8-9.
61. Swynghedauw B, Baillard C. Biology of hypertensive cardiopathy. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15:245-53.
62. Grossman W. Defining diastolic dysfunction. *Circulation* 2000; 101:2020-1.
63. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J. Load as an acute determinant of end-diastolic pressure-volume relation. *Am J Physiol* 2001; 280:H51-9.
64. Leite-Moreira AF, Gillebert TC. Nonuniform course of left ventricular pressure fall and its regulation by load and contractile state. *Circulation* 1994; 90:2481-91.
65. Little WC. Hypertensive pulmonary oedema is due to diastolic dysfunction. *Eur Heart J* 2001; 22:1961-4.
66. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL i sur. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional and electrophysiologic characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 91:1588-95.
67. Herweg B, Chang F, Chandra P i sur. Cardiac memory in canine atrium. Identification and implications. *Circulation* 2001; 103:455-61.

68. Members of Sicilian Gambit. New approaches to antiarrhythmic therapy. *Eur Heart J* 2001; 22:2148-63.
69. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni R, Gattobigio R, Ambrosio G, Porcellati C. Prevalent influence of systolic over pulse pressure on left ventricular mass in essential hypertension. *Eur Heart J* 2002; 23:658-65.
70. Bella N, Wachtell K, Boman K i sur. Relation of left ventricular geometry and function to aortic root dilatation in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (The LIFE study). *Am J Cardiol* 2002; 89:337-41.
71. Devereux RB, Roman MJ. Hypertensive cardiac hypertrophy pathophysiologic and clinical characteristics. U: Laragh JH, Brenner BM, ur. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York: Reven Press, 1995; str.409-32.
72. Swynghedauw B. Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscle. *Pysiol Rev* 1986; 66:710-71.
73. Nakao K, Minobe W, Roden R i sur. Myosin heavy chain gene expression in human heart failure. *J Clin Invest* 1997; 100:2362-70.
74. Paulus WJ, Shah AM. NO and cardiac diastolic function. *Cardiovasc Res* 1999; 43:595-606.
75. Heymes C, Vanderheyden M, Bronzwaer JGF i sur. Endomyocardial nitric oxide synthase and left ventricular preload reserve in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99:3009-16.
76. Vikstrom KL, Bohlmeier T, Factor SM i sur. Hypertrophy, pathology and molecular markers of cardiac pathogenesis. *Circ Res* 1998; 82:773-8.

77. Anger M, Lompre AM, Vallot O i sur. Cellular distribution of Ca^{2+} pumps and Ca^{2+} release channels in rat cardiac hypertrophy induced by aortic stenosis. *Circulation* 1998; 98:2477-86.
78. Samuel JL, Marotte F, Delcayre C, Rappaport L. Microtubule reorganization is related to the rate of heart myocyte hypertrophy. *Am J Physiol* 1986; 251:H1118-25.
79. Tagawa H, Koide M, Saro H i sur. Cytoskeletal role in the transition from compensated to decompensated hypertrophy during adult canine left ventricular pressure overloading. *Circ Res* 1998; 82:751-61.
80. Ross RS, Pham C, Shai SY i sur. $\beta 1$ integrins participate in the hypertrophic response of rat ventricular myocytes. *Circ Res* 1998; 82:1160-72.
81. Teiger E, Dam T-V, Richard L i sur. Apoptosis in pressure-overload-induced heart hypertrophy in the rat. *J Clin Invest* 1996; 97:2891-7.
82. Schunkert H, Riegger GAJ, ur. Apoptosis in cardiac biology. Boston: Kluwer Academic Press; 1999.
83. Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion; an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63:342-4.
84. Mayet J, Shahi M, McGrath K i sur. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996; 28:791-6.
85. Gryglewska B, Grodzicki T, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Kocemba J. QT dispersion and hypertensive heart disease in the elderly. *J Hypertens* 2000; 18:461-64.

86. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1637-52.
87. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83:1849-65.
88. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Opin Cardiol* 2000; 15:264-72.
89. Anderson KR, St. John Sutton MG, Lie JT. Hystopathological types of cardiac fibrosis in myocardial disease. *J Pathol* 1979; 128:79-85.
90. Pearlman ES, Weber KT, Janicki JS i sur. Muscle fiber orientation and connective tissue content in the hypertrophied human heart. *Lab Invest* 1982; 46:158-64.
91. Huysman JAN, Vliegen HW, Van der Laarse A, Eulderink F. Changes in nonmyocyte tissue composition associated with pressure overload of hypertrophic human hearts. *Pathol Res Pract* 1989; 184:577-81.
92. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertens* 1998; 16:103-41.
93. Schwartzkopff B, Strauer BE. Squeezing tubes - a case of remodeling and regulation. Coronary reserve in hypertensive heart disease. *Cardiovasc Res* 1998; 40:4-8.
94. Susic D, Varagic J, Frohlich ED. Pharmacologic agents on cardiovascular mass, coronary dynamics and collagen in aged spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1999; 17:1209-15.
95. Cooper RS, Simmons BE, Castaner A i sur. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independent of ventricular function and number of coronary arteries severely narrowed. *Am J Cardiol* 1990; 65:441-5.

96. Weber KT. Hypertension: a case of the gratuitous rider. *Cardiovasc Res* 1996; 31:868-9.
97. Weber KT. Hormones and fibrosis: a case for lost reciprocal regulation. *News Physiol Sci* 1994; 9:123-8.
98. Weber KT. Angiotensin II and connective tissue: homeostasis and reciprocal regulation. *Regul Pept* 1999; 82:1-17.
99. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure. A role for de novo angiotensin II generation. *Circulation* 1997; 96:4065-82.
100. Sun Y, Ramires FJA, Weber KT. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion. *Cardiovasc Res* 1997; 35:138-47.
101. Sun Y, Zhang J, Zhang JO, Ramires FJA. Local angiotensin II and transforming growth factor-beta 1 in renal fibrosis of rats. *Hypertension* 2000; 35:1078-84.
102. Hall CE, Hall O. Hypertension and hypersalination. I. Aldosterone hypertension. *Lab Invest* 1965; 14:285-94.
103. Sun Y, Ratajska A, Zhou G, Weber KT. Angiotensin converting enzyme and myocardial fibrosis in the rat receiving angiotensin II or aldosterone. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 395-403.
104. Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder J. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. *J Clin Invest* 1994; 93:2578-83.
105. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25:563-75.
106. Numaguchi K, Egashira K, Takemoto M *et al*. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis causes coronary microvascular remodeling in rats. *Hypertension* 1995; 26: 957-62.

107. Hou J, Kato H, Cohen RA i sur. Angiotensin II-induced cardiac fibrosis in the rat is increased by chronic inhibition of nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1995; 96:2469-77.
108. Takemoto M, Egashira K, Usui M i sur. Important role of tissue angiotensin-converting enzyme in the pathogenesis of coronary vascular and myocardial structural changes induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *J Clin Invest* 1997; 99: 278-87.
109. Katoh M, Egashira K, Usui M i sur. Cardiac angiotensin II receptors are upregulated by long-term inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Circ Res* 1998; 83:743-51.
110. Brilla CG, Pick R, Tan LB i sur. Remodeling of the rat right and left ventricle in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; 67:1355-64.
111. Robert V, Van Thiem N, Cheav SL i sur. Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension* 1994; 24:30-6.
112. Jalil JE, Janicki JS, Pick R, Weber KT. Coronary vascular remodeling and myocardial fibrosis in the rat with renovascular hypertension: response to captopril. *Am J Hypertens* 1991; 4:51-5.
113. Robert V, Heymes C, Silvestre J-S i sur. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt-induced fibrosis. *Hypertension* 1999; 33: 981-6.
114. Diez J, Laviades C, Mayor G i sur. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension: relation to cardiac alterations. *Circulation* 1995; 91: 1450-6.

115. Laviades C, Varo N, Fernandez J i sur. Abnormalities of the aextracellular degradation of collagen type I in essential hypertension . *Circulation* 1998; 98:535-40.
116. Duprez DA, Bauwens FR, De Buyzere ML i sur. Influence of arterial blood pressure and aldosteron on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71:17-20A.
117. Yu H, Gao J, Wang H i sur. Effects of the renin-angiotensin system on the current I_{to} in epicardial and endocardial ventricular myocytes from the canine heart. *Circ Res* 2000; 86:1062-8.
118. Sadoshima J-I, Izumo S. Mechanical stretch activates multiple signal transduction pathways in cardiac myocytes: potential involvement o fan autocrine/paracrine mechanism. *EMBO J* 1993a; 12:1681-92.
- 119 Sadoshima J-I, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hyper-trophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. *Circ Res* 1993b; 73: 413-23.
120. Sadoshima J-I, Jahn L, Takahashi T i sur. Molecular characterization of the stretch-induced adaptation of cultured cardiac cells. *J Biol Chem* 2001; 267:10551-60.
121. Dodge SM, Beardslee MA, Darrow BJ i sur. Effects of angiotensin II on expression of the gap junction channel protein connexin43 in neonatal rat ventricular myocytes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:800-7.
122. Young M, Funder JW. Aldosterone and the Heart. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 224-6.
123. Julius S, Li Y, Brant D, Buda A. Neurogenic pressor episodes fail to cause hypertension, but do induce cardiac hypertrophy. *Hypertension* 1989; 13:422-9.

124. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T i sur. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities. The Ohasama Study. *Hypertension* 2000; 36:901-6.
125. Mulè G, Nardi E, Cottone S i sur. Relationships between ambulatory white coat effect and left ventricular mass in arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16:498-501.
126. Laurant P, Touyz RM. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. *J Hypertens* 2000; 18:1177-91.
127. Altura BM, Altura BT. Magnesium in cardiovascular biology. *Sci Am (Sci Med)* 1995; 28-37.
128. Altura BM, Zhang A, Altura BT. Magnesium, hypertensive vascular diseases, atherogenesis, subcellular compartmentation of Ca^{2+} and Mg^{2+} and vascular contractility. *Min Elect Metab* 1991; 9:323-36.
129. LiaoY, Cooper RS, Mensah GA, McGee DL. Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in woman than in men. *Circulation* 1995; 92:805-10.
130. Kannel WB, Gordon T, Schwarz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1971; 27:335-46.
131. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Baseline rest electrocardio-graphic abnormalities, antihypertensive treatment and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Cardiol* 1985; 55:1-15.
132. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor for arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl D):82-8.

133. 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.
134. Narayan P, Papademetriou V, Dahlof B, Devereux RB. Regression of left ventricular hypertrophy does not improve ventricular arrhythmogenicity – six month results: a LIFE sub-study. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Abstract A028):50A.
135. Bikkina M, Larson MG, Levy D. Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1111-6.
136. Galinier M, Balanescu S, Fourcade J i sur. Prognostic value of ventricular arrhythmias in systemic hypertension. *J Hypertens* 1997; 15:1779-83.
137. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317:787-92.
138. Siegel D, Cheitlin MD, Black DM, Seeley D, Hearst N, Hulley SB. Risk of ventricular arrhythmias in hypertensive men with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1990; 65:742-7.
139. Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, Presant LM. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:43-51.
140. Strauer BE. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 1979; 44:999-1006.

141. Brush JE, Cannon RO, Shenke WH i sur. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1302-7.
142. Opherk D, Mall G, Zebe H i sur. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation* 1984; 69:1-7.
143. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:22-7.
144. Brush JE, Faxon DP, Salmon S, Jacobs AK, Ryan TJ. Abnormal endothelium-dependent coronary vasomotion in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:809-15.
145. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330:1431-8.
146. O'Keefe JH, Owen RM, Bove AA. Influence of left ventricular mass on coronary artery cross-sectional area. *Am J Cardiol* 1987; 59:1395-7.
147. Hamasaki S, Suwaidi J, Higano ST i sur. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1654-60.
148. Cosin Aguilar J, Hernández Martínez A, Andrés Conejos F. Mechanisms of ventricular arrhythmias in the presence of pathological hypertrophy. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl J): 65-70.
149. Wolk R. Arrhythmogenic mechanisms in left ventricular hypertrophy [review]. *Europa-ce* 2000; 2:216-23.

150. Biagini M, Perelli P, Roscio G, Rocchi A. Late ventricular potentials and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with severe ventricular arrhythmias. *Am J Hypertens* 1999; 12 (Abstract F009):196A.
151. Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991; 83:1888-94.
152. Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1994; 71:511-4.
153. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP: QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345:945-8.
154. Galinier M, Valette JC, Fourcade J i sur. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure. Importance of aetiology. *Eur Heart J* 1998; 19:1054-62.
155. Yi G, Elliott P, McKenna WJ i sur. QT dispersion and risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82:1514-9.
156. Ichkhan K, Molnar J, Somberg J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 79:508-11.
157. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev* 1993; 73:413-67.
158. 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.

159. Kahn S, Frishman WH, Weissman S, Ooi WL, Aronson M. Left ventricular hypertrophy on electrocardiogram: prognostic implications from a 10-year cohort study of older subjects: a report from the Bronx Longitudinal Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 524-59.
160. Facchini M, Malfatto G, Ciambellotti F i sur. Markers of electrical instability in hypertensive patients with and without ventricular arrhythmias. Are they useful in identifying patients with different risk profiles? *J Hypertens* 2000; 18:763-8.
161. Kennel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983; 75 (Suppl 3A):4-11.
162. Levis GJ, Nunez BD, Garavaglia GE, Messerli FH. Hypertensive concentric hypertrophy, when is ventricular ectopic activity increased? *South Med* 1988; 81:696-700.
163. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbrouke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84:1516-23.
164. Perkiömaki JS, Ikaheimo MJ, Pikkujamsa SM i sur. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28:16-21.
165. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978; 57:1074-7.
166. Buja G, Miorelli M, Turrini P, Melacini P, Nava A. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993;72:973-6.
167. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343:327-9.

168. Surawicz B. The relationship between electrocardiogram and electrolytes. *Am Heart J* 1967; 73:814-34.
169. Topol EJ, Lerman B. Hypomagnesemic torsades de pointes. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1367-8.
170. Herrmann HC, Kaplan LM, Bierer BE. QT prolongation and torsade de pointes ventricular tachycardia produced by the tetracyclic antidepressant agent maprotiline. *Am J Cardiol* 1983; 51:904-6.
171. Franz MR, Bargheer K, Rafflenbeul W, Haverich A, Lichtlen PR. Monophasic action potential mapping in human subjects with normal electrocardiograms: direct evidence for the genesis of the T wave. *Circulation* 1987; 75:379-86.
172. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion in sinus beats and ventricular extrasystoles in normal hearts. *Br Heart J* 1992; 67:39-41.
173. Wong KYK, Mac Walter RS, Douglas D, Fraser HW, Struthers AD. Does QT peak predict cardiac death following stroke? *Stroke* 2000; 31 (Suppl):32.
174. Chapman N, Mayet J, Ozkor M i sur. QT intervals and QT dispersion as measures of left ventricular hypertrophy in a unselected hypertensive population. *Am J Hypertens* 2001; 14:455-62.
175. Malik M, Batchvarow VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1749-66.
176. Fisch C. *Electrocariography*. U: Braunwald E, ur. *Heart disease. A text of cardiovascular medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company,1997; str.108-52.
177. Kannel WB, Dannenberg AL, Levy D. Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1987; 60:851-931.
178. Kreger BE, Cupples LA, Kannel WB. The electrocardiogram in prediction of sudden death: Framingham Study experience. *Am Heart J* 1987; 113:377-82.

179. Rabkin SW, Mathewson FL, Tate RB. The electrocardiogram in apparently healthy men and the risk of sudden death. *Br Heart J* 1982; 47:546-52.
180. Sigurdsson E, Sigfusson N, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Silent ST-T changes in an epidemiologic cohort study – a marker of hypertension or coronary heart disease, or both: the Reykjavik study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1140-7.
181. Östör E, Schnohr P, Jensen G, Nyboe J, Hansen AT. Electrocardiographic findings and their association with mortality in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 1981; 2:317-28.
182. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949; 37:161-86.
183. Romhilt DW, Estes EH. The point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1968; 75:752-8.
184. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C i sur. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994; 74:714-9.
185. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P i sur. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:572-80.
186. Gerds E, Zabaloitia M, Björnstad H, Svendsen TL, Devereux RB. Gender differences in systolic left ventricular function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy (The LIFE Study). *Am J Cardiol* 2001; 87:980-3.
187. Bulatov VA, Stenehjem AE, Podzolkov VI, Os I. Continuous relationship between left ventricular mass, albumin/creatinine ratio and 24-hour blood pressure in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14 (Poster P-167):85-6 A.

188. Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990; 81:815-20.
189. Devereux RB, Reichek N. Repolarization abnormalities of left ventricular hypertrophy: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlates. *J Electrocardiol* 1982;15:47-54.
190. Lax A, Colace F. Relationship between coronary atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Poster C009):71 A.
191. Filho BL, Silva ACA, Povoas R i sur. Vectorcardiographic detection of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Comparative analysis with electrocardiogram and echocardiogram. *J Electrocardiol* 2001; 34 (Abstract):327.
192. Manyari DE, Petterson C, Johnson D, Melendez L, Kostuk WJ, Cape RD. Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: correlation with left atrial size and left ventricular mass. *Am Heart J* 1990; 19:1069-76.
193. Siegel D, Cheitlin MD, Black DM, Seeley D, Hearst N, Hulley SB. Risk of ventricular arrhythmias in hypertensive men with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1990; 65:742-7.
194. Simpson RJ Jr, Cascio WE, Crow RS, Schreiner PJ, Rautaharju PM, Heiss G. Association of ventricular premature complexes with electrocardiographic-estimated left ventricular mass in a population of African-American and white men and women (The Atherosclerosis Risk in Communities [ERIC] Study). *Am J Cardiol* 2001; 87:49-53.

195. Verdecchia P, Porcellati C, Scillaci G i sur. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24:793-801.
196. Schmidt MA, Ohazama CJ, Agyeman KO i sur. Real-time three-dimensional echocardiography for measurement of left ventricular volumes. *Am J cardiol* 1999; 84: 1434-9.
197. Campus S, Malavasi A, Ganau A. Systolic function of the hypertrophied left ventricle. *J Clin Hypertens* 1987; 3:79-87.
198. De Simone G, Di Lorenzo L, Moccia D, Costantino G, Buonissimo S, De Devitiis O. Hemodynamic hypertrophied left ventricular patterns in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60:1317-21.
199. Verdecchia P, Porcellati C, Zampi I i sur. Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses. *Am J Cardiol* 1994; 73:247-52.
200. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ i sur. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1550-8.
201. Vyssoulis GP, Stavrotheodoros CK, Karpanou EA i sur. Left atrial dimension depends on 24 hour ambulatory blood pressure dipping pattern and left ventricular geometry in arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15 (OR-10):5A.
202. Janz KF, Burns TL, Mahoney LT. Predictors of left ventricular mass and resting blood pressure in children: the Muscatine Study. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27:818-25.

203. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Meyer RA. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1995; 76:699-701.
204. Papavassiliou DP, Treiber FA, Strong WB, Malpass MD, Davis H. Anthropometric demographic and cardiovascular predictors of left ventricular mass in young children. *Am J Cardiol* 1996; 78:323-6.
205. Mahoney LT, Schieken RM, Clarke WR, Lauer RM. Left ventricular mass and exercise responses predict future blood pressure: the Muscatine Study. *Hypertension* 1988; 12: 206-13.
206. Kapuku GK, Treiber FA, Davis H, Harshfield GA, Cook BB, Mensah GA. Hemodynamic function at rest, during acute stress, and in the field. *Hypertension* 1999; 34:1026-31.
207. Alli C, Avanzini F, Di TM et al. Left ventricular diastolic function in normotensive adolescents with different genetic risk of hypertension. *Clin Cardiol* 1990; 13:115-8.
208. Mehta SK, Super DM, Anderson RL et al. Parental hypertension and cardiac alterations in normotensive children and adolescents. *Am Heart J* 1996; 131:81-8.
209. Cook BB, Treiber FA, Mensah GA, Jindal M, Davis H, Kapuku GK. Family history of hypertension and left ventricular mass in youth: possible mediating parameters. *Am J Hypertens* 2001; 14:351-6.
210. Aurigemma GP, Silver KH, Priest MA, Gaasch WH. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:195-202.

211. De Simone G, Devereux RB, Celentano A, Roman MJ. Left ventricular chamber and wall mechanics in the presence of concentric geometry. *J Hypertens* 1999; 17:1001-6.
212. Chapman JN, Mayet J, Chang CL, Foale RA, Thom SAMcG, Poulter NR. Ethnic differences in the identification of left ventricular hypertrophy in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 1999; 12:437-42.
213. Tasic IS, Lovic BK, Djordjevic DB, Ilic S, Lovic DB, Miladinovic NL. Hypertensive left ventricular hypertrophy and obesity. *Am J Hypertens* 2002; 15 (P-459):197A.
214. Sung J, Bacher AC, Turner KL i sur. Older women with mild hypertension have higher left ventricular mass than men after adjustment for lean body mass. *J Am Coll Cardiol* 2002; 6 (Abstract 1108-95):237A.
215. Rizzo V, Di Maio F, Campbell SV, Tallarico D, Perilli R, Petretto F. Linear correlation between supraventricular arrhythmias and atrial volumes in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Poster D001):158-63A.
216. Bayés-Genis A, Guindo J, Viñolas X. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in systemic hypertension and their influences on prognosis. *Am J Cardiol* 1995; 76:54-9D.
217. Palmiero P, Maiello M. Ventricular arrhythmias and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Minerva Crdioangiol* 2000; 48:427-34.
218. Melina D, Colivicchi F, Guerrera G, Santoliquido A. Rhythm disturbances in essential hypertension (letter). *J Human Hypertens* 1991; 5:233.

219. 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.
220. Messerli FH, Nunez BD, Nunez MM, Garavaglia GE, Schmieder RE, Ventura HO. Hypertension and sudden death. Disparate effects of calcium entry blocker and diuretic therapy on cardiac dysrhythmias. *Arch Intern Med* 1989; 149:1263-7.
221. 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.
222. Perings C, Hennersdorf M, Vester EG, Strauer BE. Arrhythmia risk in left ventricular hypertrophy. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl 3):36-43.
223. Mammarella A, Paradiso M, Basili S i sur. Morphologic left ventricular patterns and prevalence of high-grade ventricular arrhythmias in the normotensive and hypertensive elderly. *Adv Ther* 2000; 17:222-9.
224. Franklin SS. New interpretations of blood pressure: the importance of pulse pressure. U: Opariol S, Weber MA, ur. Hypertension. A Companion to Brenner and Rector's The Kidney. St. Louis: Saunders, 2000:227-34.
225. Mitchell GF. Pulse pressure, arterial compliance and cardiovascular morbidity and mortality. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8:335-42.
226. Franklin SS, Sutton-Tyrrel K, Belle S, Weber M, Kuller LH. The importance of pulsatile components of hypertension in predicting carotid stenosis in older adults. *J Hypertens* 1997; 15:1143-50.
227. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M i sur. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81:528-36.

228. Chemla D, Antony I, Hebert JL, Lecarpentier Y, Nitenberg A. Increased aortic pulse pressure associated with concentric left ventricular hypertrophy in arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15 (P-368):164A.
229. Vaudo G, Schillaci G, Verdecchia P i sur. Optimizing assessment of carotid and femoral intima-media thickness in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Abstract B042):202A.
230. Raso FM, van Popele NM, Schalekamp MA, van der Cammen TJ. Intima-media thickness of the common carotid arteries is related to coronary atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in older adults. *Angiology* 2002; 53:569-74.
231. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G i sur. On behalf of the APROS investigators. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey [comment]. *J Hypertens* 2002; 20:1307-14.
232. Van Swieten JC, Kapelle LJ, Algra A, van Latum JC, Koudstaal PJ, van Gijn J. Hypodensity of the cerebral white matter in patients with transient ischemic attack or minor stroke: influence on the rate of subsequent stroke. Dutch TIA Trial Study Group. *Ann Neurol* 1992; 32:177-83.
233. Inzitari D, Di Carlo A, Mascalchi M, Pracucci G, Amaducci L. The cardiovascular outcome of patients with motor impairment and extensive leukoaraiosis. *Arch Neurol* 1995; 52:687-91.
234. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. *Stroke* 1995; 26:1293-301.
235. Sierra C, de la Sierra A, Paré JC, Gómez-Angelats E, Coca A. Correlation between silent cerebral white matter lesions and left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15:507-12.

236. Bikkina M, Levy D, Evans JC i sur. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 272:33-6.
237. Shigematsu Y, Hamada M, Ohtsuka T i sur. Left ventricular geometry as an independent predictor for extracardiac target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11:1171-7.
238. Pontremolli R, Ravera M, Bezante GP i sur. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens* 1999; 17:993-1000.
239. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A i sur. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27:1274-82.
240. Kohara K, Zhao B, Jiang Y i sur. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 83:367-70.
241. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 1990; 16:692-9.
242. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275:1507-13.
243. Fukuda H, Kitani M. Differences between treated and untreated hypertensive subjects in the extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI. *Stroke* 1995; 26: 1593-7.
244. Bayés de Luna A, Vínolas X, Guindo J. Ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy and heart failure. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl J):62J.

245. Ormeatzx JM, Martínez Alday JD, Almendral J, Alfageme Beobide M, Iriarte M. Prognostic significance of ventricular arrhythmias in the presence of pathological left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl J):73-5.
246. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Liso Y. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1277-82.
247. Schmieder RE, Messerli FH. Determinants of ventricular ectopy in hypertensive cardiac hypertrophy. *Am Heart J* 1992; 123:89-95.
248. Messerli FH, Glade LB, Elizari DG, Dreslinski GR, Dunn FG, Frohlich ED. Cardiac rhythm, arterial pressure, and urinary catecholamines in hypertension with and without left ventricular hypertrophy. (Abstr.) *Am J Cardiol* 1981; 47:480.
249. Colleran JA, Narayan P, Kokkinos PF, Notargiacomo A, Freis ED, Papademetriou V. Determinants of left ventricular hypertrophy and ventricular arrhythmias in a hypertensive population. (Abstr.) *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:390A.
250. Kannel WB, McGee DL, Scharzkin A. An epidemiological perspective of sudden death: 26-year follow-up in the Framingham Study. *Drugs* 1984; 28 (Suppl 1):1-5.
251. Vardas PE, Simandirakis EN, Parthenakis FI, Manios EG, Eleftherakis NG, Terzakis DE. Study of late potentials and ventricular arrhythmias in hypertensive patients with normal electrocardiograms. *PACE* 1994; 17:577-84.
252. Straumann E, Bertel O, Meyer B i sur. Symmetric and asymmetric left ventricular hypertrophy in patients with end-stage renal failure on long-term hemodialysis. *Clin Cardiol* 1998; 21:672-8.
253. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: U.S. population data. *Arch Intern Med* 1993; 153:598-615.

254. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993; 153:186-208.
255. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 1992; 152:56-64.
256. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242:2562-71.
257. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial: risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248:1465-77.
258. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321:868-73.
259. American College of Sports Medicine. Physical activity, physical fitness and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25:i-x.
260. Kokkinos PF, Narayan P, Papademetriou V. Exercise training and hypertension in adult patients. *Cardiol Elderly* 1994; 2:433-8.
261. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153:154-83.
262. Friedewald VE Jr, Spence DW. Sudden cardiac death associated with exercise: the risk- -benefit issue. *Am J Cardiol* 1990; 66:183-8.
263. Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J i sur. Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: a statement for health professionals

- by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology. American Heart Association. *Circulation* 1992; 86:340-4.
264. Kokkinos PF, Narayan P, Collieran JA i sur. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333:1462-7.
265. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29:22-9.
266. Linz W, Schaper J, Wiemer G, Albus U, Schölkens BA. Ramipril prevents left ventricular hypertrophy with myocardial fibrosis without blood pressure reduction: a one year study in rats. *Br J Pharmacol* 1994; 23:865-8.
267. Cruikshank JM, Lewis J, Moore V, Dodd A. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992; 5 (Suppl 1): 41-7.
268. Lipicky RJ. Trough-peak ratio: the rationale behind the United States Food and Drug Administration recommendations. *J Hypertens* 1994; 12 (Suppl 8):S17-9.
269. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; ii:397.
270. Morgan TO, Brunner HR, Aubert J-F, Wang Q, Griffiths C, Delbridge L. Cardiac hypertrophy depends upon sleep blood pressure: a study in rats. *J Hypertens* 2000; 18: 445-51.
271. Morgan TO, Brunner H, Aubert J-F, Connell P. The relationship of blood pressure to cardiac hypertrophy: experimental studies in rats. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19:827-41.
272. Gardin JM, Drayer JIM, Weber M i sur. Doppler echocardiographic assessment of left ventricular systolic and diastolic function in mild hypertension. *Hypertension* 1987; 9 (Suppl II):90-6.

273. Phillips RA, Coplan NL, Krakoff LR i sur. Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling in treated hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:317-22.
274. Mureddu GF, de Simone G, Greco R, Rosato G, Contaldo F. Left ventricular filling in arterial hypertension. Influence of obesity and hemodynamic and structural confounders. *Hypertension* 1997; 29:544-50.
275. Devereux RB. Evaluation of cardiac structure and function by echocardiography and other noninvasive techniques. U: *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. New York, NY: Raven Press Ltd, 1990; str.1479-92.
276. Deague JA, Wilson CM, Grigg LE, Harrap SB. Increased left ventricular mass is not associated with impaired left ventricular diastolic filling in normal individuals. *J Hypertens* 2000; 18:757-62.
277. Kangro T, Henriksen E, Jonason T, Nilsson H, Ringqvist I. Factors of importance to Doppler indices of left ventricular filling in 50-year old healthy subjects. *Eur Heart J* 1996; 17:612-8.
278. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:212-24.
279. Mayet J, Chapman N, Shahi M i sur. The effects on cardiac arrhythmias of antihypertensive therapy causing regression of left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1997; 10:611-8.
280. De Simone G, Palmieri V. Left ventricular hypertrophy in hypertension as a predictor of coronary events: relation to geometry [review]. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 215-20.

281. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E i sur. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95:1464-70.
282. Schmieder AM. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double blind studies. *JAMA* 1996; 275:1507-13.
283. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW i sur. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure: SOLVD Investigators. *Circulation* 1992; 86: 431-8.
284. Bonarjee VV, Carstensen S, Caidahl K, Nilsen DW, Edner M, Berning J. Attenuation of left ventricular dilatation after acute myocardial infarction by early initiation of enalapril therapy: CONSENSUS II Multi-Echo Study Group. *Am J Cardiol* 1993; 72:1004-9.
285. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1154-61.
286. Dittrich HC, Adler J, Ong J, Reitman M, Weber M, Ziegler M. Effects of sustained-release nifedipine on regression of left ventricular hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 69:1559-64.
287. Phillips RA, Ardeljan M, Shimabukuro S i sur. Normalization of left ventricular mass and associated changes in neurohormones and atrial natriuretic peptide after 1 year of sustained nifedipine therapy for severe hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:595-602.

288. Carr AA, Prisant LM. The new calcium antagonist isradipine: effect on blood pressure and the left ventricle in black hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1990; 3:8-15.
289. Moser M, Setaro JF. Antihypertensive drug therapy and regression of left ventricular hypertrophy: a review with a focus on diuretics. *Eur Heart J* 1991; 12:1034-9.
290. Massie BM. Effect of diuretic therapy on hypertensive left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl G):53-60.
291. Dahlof B, Pennert K, Hanson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5:95-110.
292. Burnier M, Brunner HR. Neurohormonal consequences of diuretics in different cardiovascular syndromes. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl G):28-33.
293. Papademetriou V, Gottdiener JS, Narayan P i sur. Hydrochlorothiazide is superior to isradipine for reduction of left ventricular mass: results of a multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1802-8.
294. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S i sur. 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.
295. Gosse P, Sheridan P, Zannad F i sur. za the LIVE investigators. 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; 18:1465-75.

296. Devereux RB, Dahlöf B, Levy D, Pfeffer MA. Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease left ventricular hypertrophy in systemic hypertension (The PRESERVE Trial). *Am J Cardiol* 1996;.78:61-5.
297. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N i sur. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. *Circulation* 2001; 104:1248-54.
298. Leenen FHH, Fournay A. Comparison of the effects of amlodipine and diltiazem on 24-hour blood pressure, plasma catecholamines, and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 1996; 78:203-7.
299. Saragoca MA, Cassiolatto JL, Vanetta AM i sur. Reversal of left ventricular hypertrophy with isradipin induces diminution of cardiac arrhythmias. *Am J Hypertens* 1993; 6: 89-91S.
300. Gonzalez-Fernandez RA, Rivera M, Rodriguez PJ i sur. Prevalence of ectopic ventricular activity after left ventricular mass regression. *Am J Hypertens* 1993; 6:308-13.
301. Novo S, Abrignani MG, Novo G i sur. Effects of drug therapy on cardiac arrhythmias and ischemia in hypertensives with LVH. *Am J Hypertens* 2001; 14:637-43.
302. Rocha JC, Pinho C, Silva MAT, Ribeiro AB. Analysis of left ventricular hypertrophy (LVH) parameters in a long term treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Poster D011):161A.
303. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L i sur. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension:

- the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20:2293-300.
304. 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; 115:41-6.
305. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog cardiovasc Dis* 1988; 31:115-72.
306. Ben David J, Zipes DP, Ayers GM, Pride HP. Canine left ventricular hypertrophy predisposes to ventricular tachycardia induction by phase 2 early afterdepolarizations after administration of BAY K 8644. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1576-84.
307. A report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22:1852-923.
308. Gonzalez-Fernandez RA, Altieri PL, Fernandez-Martinez J, Lugo JE. Reduction in cardiac conduction velocity delay by angiotensin converting enzyme inhibition in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Detection by signal averaged electrocardiography. *Am J Hypertens* 1992; 5:896-9.
309. Gonzalez-Juanatey JR, Garcia-Acuna JM, Pose A i sur. Reduction of QT and QTc dispersion during long-term treatment of systemic hypertension with enalapril. *Am J Cardiol* 1998; 81:170-4.

310. Browne KF, Zipes DP, Hager JJ, Prystowsky EN. Influence of the autonomic nervous system on the QT interval in man. *Am J Cardiol* 1982; 50:1099-103.
311. Milne JR, Camm AJ, Ward DE, Spurrell RAJ. Effect of intravenous propranolol on QT interval: a new method of assessment. *Br Heart J* 1980; 43:1-6.
312. Elming H, Holm E, Jun L i sur. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998; 19:1391-400.
313. Gatzoulis KA, Vyssoulis GP, Apostolopoulos T i sur. Mild left ventricular hypertrophy in essential hypertension: is it really arrhythmogenic? *Am J Cardiol* 2000; 13:340-5.
314. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53.
315. Liu L, Hua Q, Zhang J. Relationship of age, left ventricular hypertrophy and ambulatory pulse pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16 (OR-65):30A.
316. Szymanski L, Mandecki T, Twardowski R, Mizia-Stec K, Szulc A, Jastrzebska-Maj E. QT dispersion and characteristics of left ventricular hypertrophy in primary hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 107:19-27.
317. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM i sur. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-8.
318. Rosenhek R, Maurer G, Baumgartner H. Should early elective surgery be performed in patients with severe but asymptomatic aortic stenosis? *Eur Heart J* 2002; 23:1417-21.

319. McKenna WJ, Sharma S, Elliott PM. Management strategies in hypertrophic cardio-myopathy: influence of age and morphology. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl L):L10-4.
320. Perticone F, Maio R, Cosco C i sur. Hypertensive left ventricular remodeling and ACE-gene polymorphism. *Cardiovasc Res* 1999; 43:192-9.
321. Savi L, Fichetti F, Fazzari L i sur. Patterns of left ventricular hypertrophy in subjects with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9 (Poster I17):59A.
322. Feraco E, Grandinetti O, Cosentino G, Lauro A, Madeo A. Cardiac arrhythmias in elderly patients: relationship with systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1995; 8 (Abstract):87A.
323. Goldman MJ. Principles of clinical electrocardiography. Los Altos: Lange Medical Publications; 1982, str.251-2.
324. Crisostomo LL, Batista Araújo LM, Câmara E i sur. Comparison of left ventricular mass and function in obese versus nonobese women <40 years of age. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1127-9.
325. Palmieri V, de Simone G, Arnett DK i sur. Relation of various degrees of body mass indeks in patients with systemic hypertension to left ventricular mass, cardiac output, and peripheral resistance (The Hypertension Genetic Epidemiology Network Study). *Am J Cardiol* 2001; 88:1163-8.
326. Pierdomenico SD, Bucci A, Lapenna D, Cuccurullo A, Mezzetti A. Left ventricular concentric remodeling in essential hypertension: is it a homogeneous geometric pattern? *Am J Cardiol* 2000; 13 (Poster A001):40A.
327. Šmalcelj A, Puljević D, Buljević B, Brida V. Left ventricular hypertrophy in obese hypertensives: is it really eccentric? *Coll Antropol* 2000; 24:167-83.

328. Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Separate and joint influences of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:130-4.
329. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN i sur. Standardization of M-Mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:1222-30.
330. Du Bois D, Du Bois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989; 5:303-11.
331. Mansoor GA, White WB. Importance of formulae used to calculate body surface area in determining left ventricular mass indeks. *Am J Hypertens* 2002; 15 (Poster P-186):96A
332. Mayet J, Shahi M, Poulter NR, Sever PS, Thom SA, Foale RA. Ventricular arrhythmias in hypertension: in which patients do they occur? *J Hypertens* 1995; 13:269-76.
333. Kulan K, Ural D, Komsuoğlu B, Ağaçdiken A, Göldeli Ö, Komsuoğlu SS. Significance of QTc prolongation on ventricular arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy secondary to essential hypertension. *Intern J Cardiol* 1998; 64:179-84.
334. Noda T, Takaki H, Kurita T i sur. Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 2002; 23:975-83.
335. Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL i sur. Maximal exercise capacity is related to cardiovascular structure in patients with longstanding hypertension. A LIFE substudy. *Am J Hypertens* 2001; 14:1205-10.

336. Tasic IS, Lovic BK, Ilic SB, Djordjevic DLJ, Miladinovic-Tasic NL. Is the regression of left ventricular hypertrophy accompanied by the decrease of ventricular arrhythmias? *Am J Hypertens* 2001; 14 (Poster P-539):211A.
337. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971; 44:130-42.
338. Novo S, Barbagallo M, Abrignani MG i sur. Increased prevalence of cardiac arrhythmias and transient episodes of myocardial ischemia in hypertensives with left ventricular hypertrophy but without clinical history of coronary heart disease. *Am J Hypertens* 1997; 10:843-51.
339. Schiller NB, Shah PM, Crawford M i sur. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiog* 1989; 2:358-67.
340. Greenberg B, Quiñones MA, Koilpillai C i sur. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995; 91:2573-81.
341. Quiñones MA, Waggoner AD, Reduto LA i sur. A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981; 64:744-53.
342. Myreng Y, Smiseth OA. Assessment of left ventricular relaxation by Doppler echo-cardiography. *Circulation* 1990; 81:260-6.
343. O'Rourke RA, Hanrath P, Henry WN i sur. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on

Recommendations for Standardization of Measurements from M-mode Echocardiograms. *Circulation* 1984; 69:854-7A.

344. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weymen A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-83.
345. Devereux RB, Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-8.
346. Wong KYK, Lim PO, Wong SYS, MacWalter RS, Struthers AD, MacDonald TM. Does a prolonged QT peak identify left ventricular hypertrophy in hypertension? *Intern J Cardiol* 2003; 89:179-86.
347. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; 64: 507-12.
348. Otto CM. Textbook of clinical echocardiography. Philadelphia-London-New York-St. Louis-Sydney-Toronto: W.B. Saunders company; 2000, str.35.
349. Nakajima T, Fujioka S, Tokunaga K, Hirobe K, Mutsuzawa Y, Tarui S. Noninvasive study of ventricular performance in obese patients: influence of duration on obesity. *Circulation* 1985; 71:481-6.
350. Savage DD, Levy D, Dannenberg AL, Garrison RJ, Castelli WP. Association of echocardiographic left ventricular mass with body size, blood pressure, and physical activity (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1990; 65:371-6.
351. de la Maza MP, Estevez A, Bunout D, Klenner C, Oyonarte M, Hirsch S. Ventricular mass in hypertensive and normotensive obese subjects. *Int J Obes* 1994; 18:193-7.

352. Alpert MA, Terry BE, Kelly DL. Effect of weight loss on cardiac chamber size, wall thickness and left ventricular function in morbid obese. *Am J Cardiol* 1985; 55:783-6.
353. Alpert MA, Lamert CR, Panayiotou H i sur. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function and diastolic filling, and effect of wight loss. *Am J Cardiol* 1995; 76:1194-201.
354. Karason K, Walentin I, Larsson B, Sjostrom L. Effects of obesity and weight loss on cardiac function and valvular performance. *Obes Res* 1998; 6:422-9.
355. Takaoka M, Yamano Sh, Yamamoto Y, Sasaki R, Dohi K. Association between circulating oxidized low densitiy lipoprotein levels and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14 (Poster P-538):211A.
356. Zhao Y, Zhao S, Wang T. Relationship between ventricular arrhythmia and blood lipid in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Bull Hunan Med Univ* 1998; 23:458-60.
357. Thomas F, Bean K, Guize L, Quentzel S, Argyriadis P, Benetos A. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55years) men and women. *Eur Heart J* 2002; 23:528-35.
358. Lavie CJ, Nunez BD, Caravaglia GE, Messerli FH. Hypertensive concentric left ventricular hypertrophy: when is ventricular ectopic activity increased? *South Med J* 1988; 81:696-700.
359. Mont L, Sambola A, Brugada J i sur. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23:477-82.

360. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gitstain H. Association of left ventricular hypertrophy and chronic atrial fibrillation with the incidence of new thromboembolic stroke in 2.384 older persons. *Am J Cardiol* 1999; 84:468-9.
361. Hennersdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens* 2001; 19:167-77.
362. Franchi F, Michelucci A, Padeletti L i sur. Arrhythmogenicity in left ventricular hypertrophy in mild to moderate arterial hypertension. *Giorn Ital Cardiol* 1992; 22:905-18.
363. Ozdemir A, Telli HH, Temizhan A i sur. Left ventricular hypertrophy increases the frequency of ventricular arrhythmia in hypertensive patients. *Anad Kardiyol Derg* 2002; 2:293.9.
364. Svishchenko EP, Kupchinskaya EG. Features of diastolic function in essential hypertensive patients with concentric and eccentric left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1996; 9 (Poster 13):55A.
365. Vriza O, Lu H, Visentin P, Nicolosi L, Mos L, Palatini P. Gender differences in the relationship between left ventricular size and ambulatory blood pressure in borderline hypertension. The HARVEST Study. *Eur Heart J* 1997; 18:664-70.
366. Dal Palu C, Zamboni S, Lusiani L i sur. Epidemiology of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Clin Hypertens* 1987; 3:211-5.
367. Mureddu GF, Simone G, Greco R, Rosoto G, Contaldo F. Left ventricular filling pattern uncomplicated obesity. *Am J Cardiol* 1996; 77:509-14.
368. Chakko S, Mayor M, Allison MD, Kessler K, Meterson BJ, Meyerberg RJ. Abnormal left ventricular diastolic filling in eccentric left ventricular hypertrophy in obesity. *Am J Cardiol* 1991; 68:95-8.

369. Gatzka CD, Dart AM, Reid CM, Jennings GL. Twenty-four hour pulse pressure, left ventricular mass, risk factors and aldosterone in untreated essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14 (Poster P387):160A.
370. Vyssoulis GP, Karpanou EA, Barbetseas JD i sur. Pulse pressure but not heart rate is adversely related to left ventricular remodeling in arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Abstract A018):46A.
371. Iida T, Ijiri H, Kohno I i sur. Circadian variation of pulse pressure and heart rate variability in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Abstract C015):214A.
372. Lozano JV, Redon J, Pascual JM i sur. 24-hour ambulatory pulse pressure and left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Abstract C046):226A.
373. Lee KW, Okin PM, Kligfield P, Stein KM, Lerman BB. Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1997; 134:1005-13.
374. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation* 1994; 90:779-85.
375. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundquist C i sur. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22:1374-450.
376. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84:1516-23.

377. Tyoshima H, Park YD, Ishikawa Y i sur. Effect of ventricular hypertrophy on conduction velocity of activation trend in the ventricular myocardium. *Am J Cardiol* 1982; 49:1938-45.
378. Opherk D, Mall G, Zeba H i sur. Reduction of coronary reserve, a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation* 1984; 69:1-7.
379. James MA, Jones JV. Systolic wall stress and ventricular arrhythmia: the role of acute change in blood pressure in the isolated working rat heart. *Clin Sci* 1990; 79:499-504.
380. Taran L, Szilagyi N. The measurement of the Q-T interval in acute heart disease. *Bull St. Francis Sanatorium* 1951; 8:13.
381. McLaughlin NB, Campbell RWF, Murray A. Influence of T wave amplitude on automatic QT measurement. U: *Computers in Cardiology. IEEE Computer Society Press, 1995; str.777-80.*
382. Murray A, McLaughlin NB, Bourke JP, Doig JC, Furniss SS, Campbell RWF. Errors in manual measurement of QT intervals. *Br Heart J* 1994; 71:386-90.
383. Macfarlane PW, Devine B, Latif S, McLaughlin NB, Shoat DB, Watts MP. Methodology of QRS interpretation in the Glasgow program. *Methods Inf Med* 1990; 29:354-61.
384. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, De Bono DP. Three-lead measurement of QTc dispersion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6:987-92.
385. Tran HT, Fan C, Tu WQ i sur. QT Measurement: a comparison of three simple methods. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1998; 3:228-31.
386. Malik M, Bradford A. Human precision of operating a digitizing board: implications for electrocardiogram measurement *PACE* 1998; 21:1656-62.

387. Kautzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M. Short- and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects. *PACE* 1994; 17:928-37.
388. Mansoor GA, White WB. Body mass index and left ventricular mass are the best independent predictors of left atrial dimension. *Am J Hypertens* 2002; 15(Poster P-185):96A.
389. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141:334-41.
390. Ormaetxe JM, Martinez Alday JD, Almendral J, Alfageme Beobide M, Triarte M. Prognostic significance of ventricular arrhythmias in the presence of pathological left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl J):73-5.
391. Tin LL, Beevers DG, Lip GY. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden death. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4:449-57.

Iz tablice 6.

	Spol		<i>p</i>	
	M (N=87)	Ž (N=105)		
	%	%		
64	73,6	96	91,4	0,036
62	71,3	81	77,1	0,990
60	69,0	76	72,4	0,837
23	26,4	14	13,3	0,089
69	79,3	84	80,0	0,879
67	77,0	94	89,5	0,01
39	44,8	48	45,7	0,555

Usporedbom prema spolu dobiveno je da se statistički značajno veći udio povišenog kolesterola i nedostatka fizičke aktivnosti uočava u skupini žena.

Kako bi se odredila moguća međusobna povezanost čimbenika rizika napravljena je analiza kontingencijskih tablica, pri čemu postoji jaka povezanost povišenog kolesterola i triglicerida s nedostatkom fizičke aktivnosti (tablica 6a). Također, postoji povezanost povišenog kolesterola i povišenih triglicerida s povišenim vrijednostima ureje (tablice 6b i 6c).

Tablica 6a. Povezanost vrijednosti kolesterola i triglicerida s nedostatkom fizičke aktivnosti.

		Fiz.aktivnost		Ukupno	<i>p</i>
		ne	da		
Nalaz kolesterola	Uredan	24	8	32	<0,00001
	Povišen	138	22	160	
Nalaz triglicerida	Uredan	40	9	49	
	povišen	122	21	143	
	UKUPNO	162	30	192	

Tablica 6b. Povezanost vrijednosti kolesterola s vrijednostima triglicerida i ureje.

		Nalaz kolesterola			<i>p</i>
		Uredan	Povišen	Ukupno	
Nalaz triglicerida	Uredan	23	26	49	0,00001
	Povišen	9	134	143	
	Ukupno	32	160	192	
Nalaz ureje	Uredan	15	41	56	0,016
	Povišen	17	119	136	
	Ukupno	32	160	192	

Tablica 6c. Povezanost vrijednosti triglicerida i nalaza ureje.

		Nalaz ureje			<i>p</i>
		Uredan	Povišen	Ukupno	
Nalaz triglicerida	Uredan	24	25	49	0,0004
	Povišen	32	111	143	
	Ukupno	56	136	192	

Tablica 7. Vrijednosti krvnog tlaka, tlaka pulsa i frekvencije srca.

	Cijela skupina	M	Ž	<i>p</i>
	Sr.vrij.±SD	Sr.vrij.±SD	Sr.vrij.±SD	
Sistolički krvni tlak / mmHg	181 ± 23	174 ± 21	187 ± 23	0,00003
Dijastolički krvni tlak / mmHg	104 ± 12	103 ± 11	106 ± 13	0,117
Srednji arterijski tlak / mmHg	132 ± 13	128 ± 12	135 ± 13	0,00067
Tlak pulsa / mmHg	81 ± 19	74 ± 18	86 ± 19	0,000015
Frekvencija srca otkucaja/min	77 ± 12	77 ± 13	78 ± 12	0,524

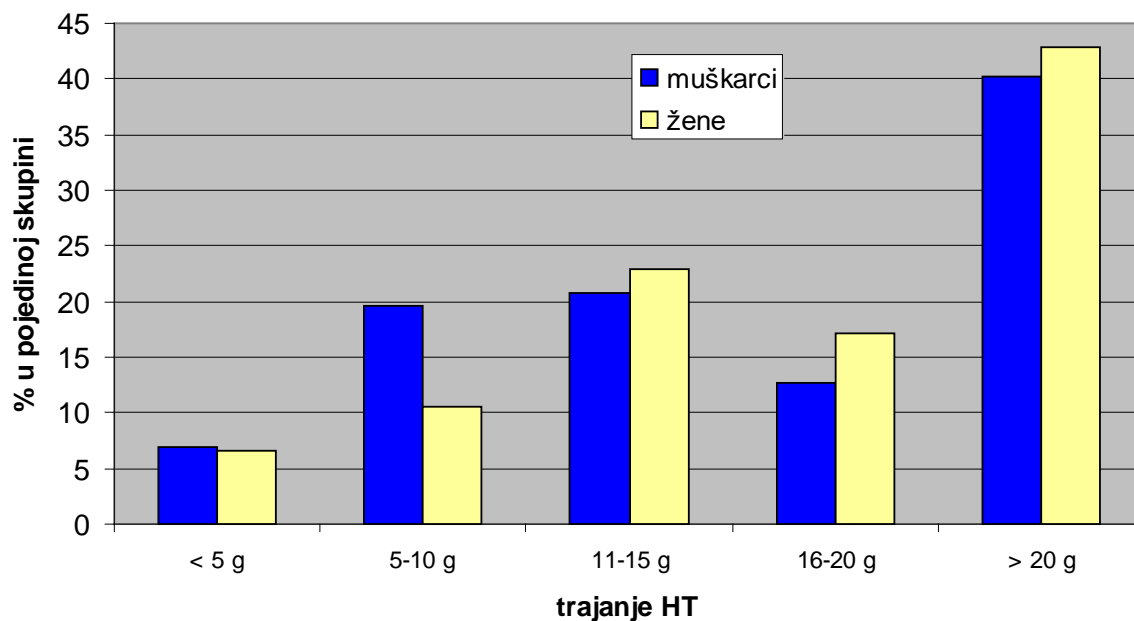
Razlike u vrijednostima tlakova pokazuju se značajnim kod sistoličkog krvnog tlaka, srednjeg arterijskog tlaka i tlaka pulsa (u žena su statistički značajno viši). Budući da nema značajne razlike dijastoličkog krvnog tlaka među spolovima, uočena značajnost razlike srednjeg arterijskog tlaka proizlazi iz značajno višeg sistoličkog tlaka u žena.

Trajanje hipertenzije. Iz metoda: Dužina trajanja hipertenzije podijeljena je na <5g, 5-10g, 11-15g, 16-20g, i >20g. Druga podjela bila je na ≤ 10 g i >10 godina trajanja.

Trajanje hipertenzije i LVH. Faktorskom analizom varijanci pokušano je ustanoviti da li se trajanje HT razlikuje u bolesnika s obzirom na stupanj i tip LVH. Analiza pokazuje da nema razlika u trajanju HT prema stupnju ($F=0,858$, $p=0,425$) i tipu ($F=0,212$, $p=0,858$) LVH.

Za učestalost stupnja i tipa LVH u pojedinim kategorijama trajanja HT (<5, 5-10, 11-15, 16-20, >20 godina) dobiveno je $p<0,001$. Značajnost proizlazi iz međusobne povezanosti stupnja i tipa LVH, a niti jedna od ovih varijabli nije povezana s trajanjem hipertenzije (slika 2).

Podijelimo li trajanje HT u kategorije ≤ 10 g i >10 g, dobivamo sljedeće rezultate. Pearsonov χ^2 test pokazuje povezanost varijabli ($p<0,001$), no značajnost proizlazi iz povezanosti stupnja i tipa LVH, a ne iz podjele prema trajanju HT. Zaključuje se da se učestalost pojedinih tipova i stupnjeva LVH ne razlikuje niti u ovako definiranim kategorijama trajanja HT.



HT (engl. "hypertension") = hipertenzija.

Slika 2. Raspodjela trajanja hipertenzije u ispitivanoj skupini bolesnika prema spolu.

Uredan nalaz na mrežnici oka nalazi se u čitavoj skupini u značajno manjem udjelu od patoloških nalaza. Od patoloških nalaza u najvećem udjelu nalazi se stupanj I, te sa povećanjem stupnja opada i učestalost odgovarajućeg nalaza.

Tablica 8. Nalaz na mrežnici oka

Fundoskopija	Ukupno	Spol		<i>p</i>
		M	Ž	
Uredan nalaz	23 (16%)	8 (13%)	15 (18%)	0,0001
Stupanj I	79 (55%)	36 (60%)	43 (51%)	0,0003
Stupanj II	35 (24%)	14 (23%)	21 (25%)	
Stupanj III	6 (4%)	2 (3%)	4 (5%)	
Stupanj IV	2 (1%)	0 (0%)	2 (2%)	
Ukupno	145 (75,5%)	60 (69%)	85 (81%)	
Nema podataka	47(24,5%)	27 (31%)	20 (19%)	
Ukupno	192	87	105	

Tablica 9a. Elektrokardiografski podaci (QT,QTc i QT disperzija).

		Ukupno	Spol		p
			M	Ž	
QT / ms	N	168	76	92	0,881
	Sr.vrij ±SD	380,6±47,3	382,7±52,5	381,8±31,2	
	raspon	296-746	296-746	320-460	
QTc / ms	N	168	76	92	0,98
	Sr.vrij ±SD	425,0±34,4	425,1±40,1	424,9±29	
	raspon	255-600	255-600	333-485	
QT disperzija / ms	N	165	74	91	0,313
	Sr.vrij ±SD	34,5±19,1	36,2±22,0	33,2±16,4	
	raspon	0-130	0-130	10-100	

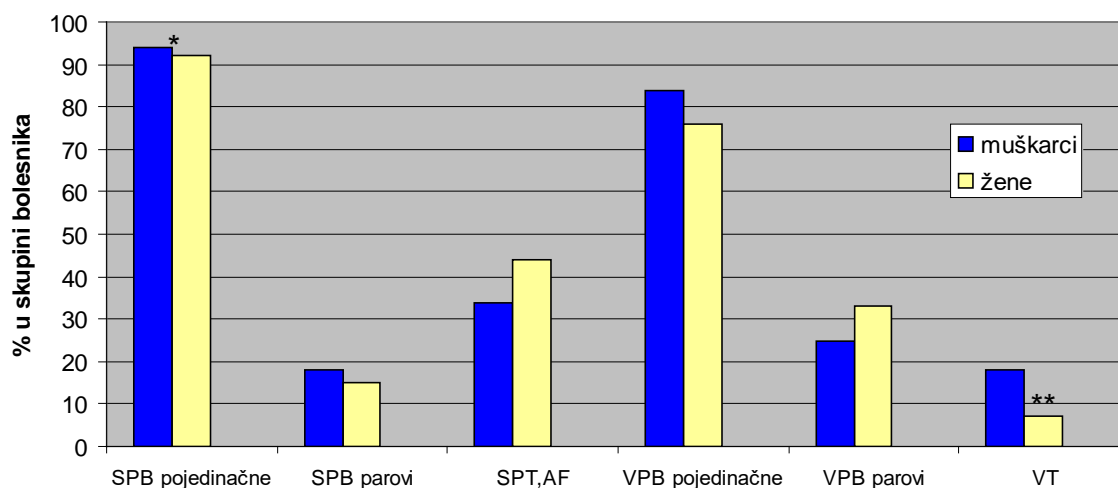
Samo u skupini muškaraca QTc blago prelazi normalnu vrijednost.

Tablica 8. Rezultati testa opterećenja.

		Ukupno	M	Ž	p
SPT,AF	Ne	120 (96%)	57 (97%)	63 (95%)	0,742
	Da	5 (4%)	2 (3%)	3 (5%)	
VPB, pojedinačne	Ne	76 (61%)	36 (61%)	40 (61%)	0,963
	Da	49 (39%)	23 (39%)	26 (39%)	
VPB, parovi	Ne	116 (93%)	52 (88%)	64 (97%)	0,053
	Da	9 (7%)	7 (12%)	2 (3%)	
VT	Ne	122 (98%)	58 (98%)	64 (97%)	0,626
	Da	3 (2%)	1 (2%)	2 (3%)	
SPB i VPB	Ne	98 (78%)	46 (78%)	52 (79%)	0,911
	Da	27 (22%)	13 (22%)	14 (21%)	
VPB klasa	Do III	106 (85%)	47 (80%)	59 (89%)	0,206
	III i više	19 (15%)	12 (20%)	7 (11%)	
Hipertenzivna reakcija	Ne	86 (69%)	34 (58%)	52 (79%)	0,011
	Da	39 (31%)	25 (42%)	14 (21%)	
UKUPNO		125	59	66	
Tlak Sr.vrij.±SD	Sistolički	212±20	217±16	207±22	0,006
	Dijastolički	112±12	112±12	111±12	0,573

SPT (engl. "supraventricular paroxysmal tachycardia") = supraventrikulska paroksizmalna tahikardija, AF (engl. "atrial fibrillation") = fibrilacija atrija, VPB (engl. "ventricular premature beats") = ventrikulske ekstrasistole, VT (engl. "ventricular tachycardia") = ventrikulska tahikardija, SPB (engl. "supraventricular premature beats") = supraventrikulske ekstrasistole.

VT tijekom testa opterećenja imalo je 2% bolesnika, kompleksne ventrikulske aritmije 7%, a SPT ili AF svega 4% bolesnika.



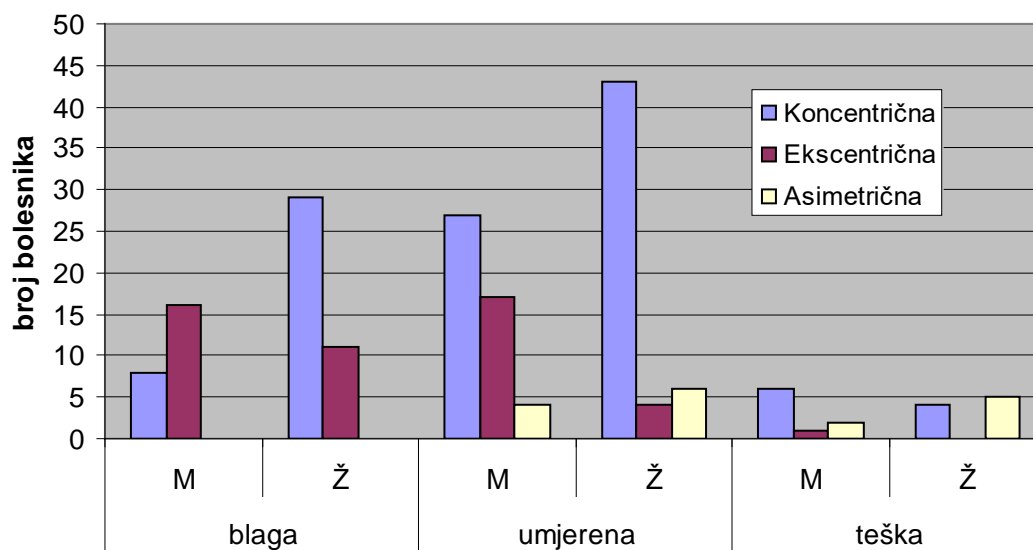
*p = 0,002, **p = 0,024

Učestalost pojedinih obilježja ECG praćenog Holterom razlikuje se prema spolu samo za VT, gdje se uočava da se one javljaju u statistički značajno manjem udjelu kod žena (7%) nego kod muškaraca (18%).

		Spol			<i>p</i>
		Ukupno	M	Ž	
LVIDd / cm	N	179	79	100	<0,000001
	Sr.vrij ±SD raspon	5,17±0,57 3,7-7,1	5,43±0,59 3,7-7,1	4,97±0,46 4,0-6,3	
LVISd / cm	N	151	68	83	<0,000001
	Sr.vrij ±SD raspon	3,58±0,55 2,5-5,5	3,82±0,56 2,5-5,5	3,38±0,46 2,5-4,8	
IVS / cm	N	182	80	102	0,723
	Sr.vrij ±SD raspon	1,31 ±0,14 0,9-2,2	1,32±0,13 0,9-1,8	1,31±0,16 1,0-2,2	
LVPW / cm	N	182	80	102	0,266
	Sr.vrij ±SD raspon	1,25 ±0,11 1,0-1,7	1,26±0,11 1,0-1,7	1,24±0,11 1,0-1,7	
LA / cm	N	168	72	96	0,0046
	Sr.vrij ±SD raspon	3,99±0,47 3,0-5,4	4,11±0,45 3,0-5,3	3,91±0,48 3,0-5,4	
RV / cm	N	86	40	46	0,402
	Sr.vrij ±SD raspon	2,38±0,43 0,0-3,3	2,42±0,48 0,0-3,0	2,34±0,39 1,3-3,3	
Korijen aorte / cm	N	155	69	86	<0,000001
	Sr.vrij ±SD raspon	3,36±0,41 2,2-5,0	3,59±0,43 2,4-5,0	3,17±0,28 2,2-3,8	
EF / %	N	179	77	102	0,528
	Sr.vrij ±SD raspon	60,5±7,4 40-78	60,1±6,8 40-74	60,8±7,7 40-78	
FS / %	N	59	28	31	0,482
	Sr.vrij ±SD raspon	31,8±8,7 21-90	32,6±11,8 23-90	31,0±4,3 21-43	
LVM / g	N	171	75	96	0,000002
	Sr.vrij ±SD raspon	326,92 ±74,76 192,47-636,61	357,09±80,06 206,35-636,61	303,34±61,07 192,47-459,52	
LVMI / g/m ²	N	171	75	96	0,220
	Sr.vrij ±SD raspon	174,03 ±34,91 104,82-274,91	177,75±35,23 108,03-274,91	171,13±34,56 104,82-262,67	

Blaga i umjerena LVH češće su u žena, a teška se uočava podjednako u oba spola.

Ekscentrična LVH je češća u muškaraca, dok su koncentrična i asimetrična podjednako zastupljene među spolovima (slika 5).

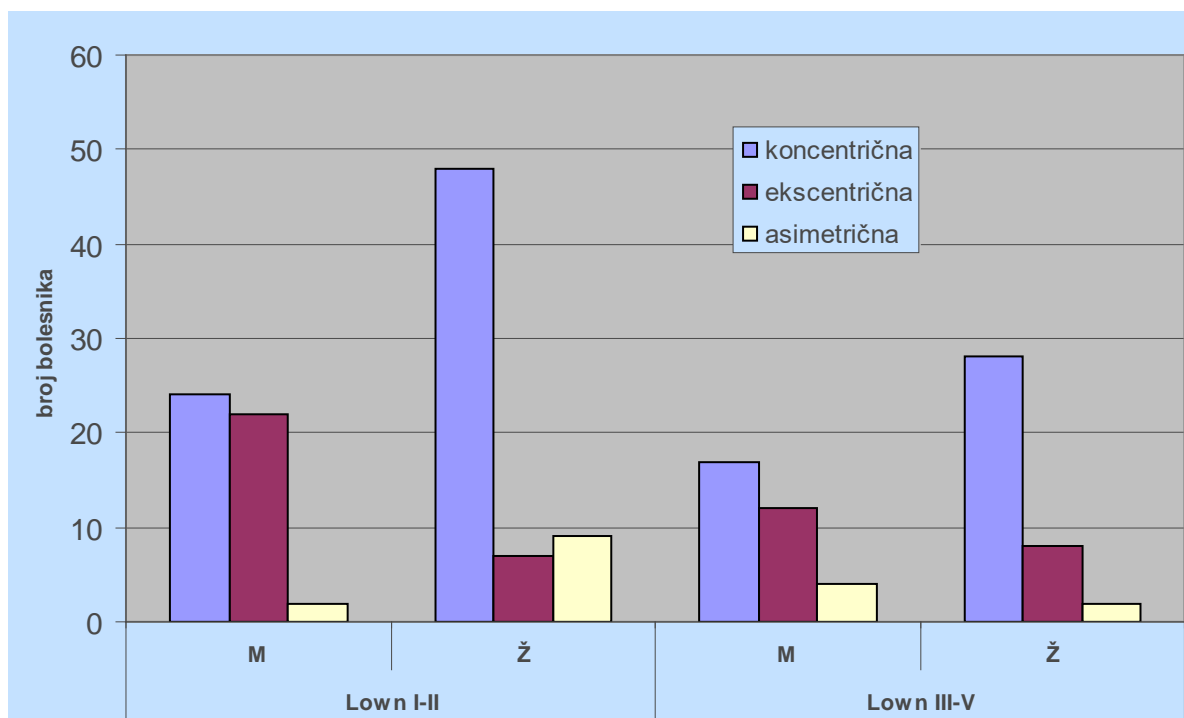


$p < 0,001$

Slika 5. Raspodjela bolesnika prema stupnju i tipu hipertrofije lijeve klijetke za spol.

	Stupanj LVH	Spol	Tip LVH			Ukupno	<i>p</i>	
			Koncentrična	Ekscentrična	Asimetrična			
Klasifikacija prema Lownu I-II	Blaga	M	6	11	0	17	<0,001	
		Ž	23	5	0	28		
	Umjerena	M	15	10	2	27		
		Ž	22	2	5	29		
	Ukupno			37	12	7		56
	Teška	M	3	1	0	4		
Ž		3	0	4	7			
Ukupno			6	1	4	11		
Klasifikacija prema Lownu III-V	Blaga	M	2	5	0	7		
		Ž	6	6	0	12		
	Umjerena	M	12	7	2	21		
		F	21	2	1	24		
	Ukupno			33	9	3	45	
	Teška	M	3	0	2	5		
Ž		1	0	1	2			
Ukupno			4	0	3	7		
Ukupno			117	49	17	183		

Uzmemo li u obzir i spol bolesnika, primjećujemo različitosti. U muškaraca se klasa Lown I-II javlja u značajno većem udjelu kod koncentrične i ekscentrične LVH, dok se u žena ista klasa javlja češće kod koncentrične LVH. Pojavnost klase Lown III-V značajno je češća kod koncentrične LVH u oba spola (slika 6).



Slika 6. Raspodjela bolesnika prema tipu hipertrofije lijeve klijetke za svaki spol, a u posebnim kategorijama klasifikacije prema Lownu.

Klasificiramo li bolesnike prema Lownu i stupnju LVH nema statistički značajne razlike u raspodjelama stupnja LVH prema spolu u dvije kategorije klasifikacije prema Lownu. Također, isključimo li kategorizaciju prema spolu i ostavimo samo stupanj LVH i Lown klasifikaciju, nema povezanosti.

Tablica 14. Broj supraventrikulskih aritmija s obzirom na stupanj i tip hipertrofije lijeve klijetke.

Stupanj LVH	Spol	Koncentrična		<i>p</i>	Tip LVH		Asimetrična		Ukupno		<i>p</i>
					Ekscentrična						
Blaga	M	26	(2,4±1,9)	0,015	111	(4,6±1,7)	-		43	(3,9±2,0)	0,245
	Ž	68	(4,6±1,9)		68	(4,6±2,2)	-		68	(4,6±1,9)	
	Ukupno	50	(4,2±2,1)		89,5	(4,6±1,8)	-		60	(4,4±2,0)	
Umjerena	M	136	(5,3±2,0)	0,015	77	(4,1±2,3)	18	(2,8±1,8)	83	(4,7±2,2)	0,245
	Ž	86	(4,6±1,8)		71	(4,1±1,7)	50	(4,2±0,8)	80	(4,5±1,7)	
	Ukupno	90	(4,9±1,9)		74	(4,1±2,1)	39	(3,6±1,4)	81,5	(4,6±1,9)	
Teška	M	98	(4,7±1,1)	0,015	5	(1,6)	20	(2,9±0,6)	68	(3,9±1,5)	0,245
	Ž	156	(5,3±0,9)		-		57,5	(4,1±0,1)	68	(4,6±0,8)	
	Ukupno	103	(4,9±2,1)		5	(1,6)	54	(3,7±0,7)	68	(4,2±1,2)	
Ukupno	M	84,5	(4,7±2,1)	0,015	77	(4,2±2,0)	19	(2,8±1,4)	70	(4,4±2,1)	0,245
Ukupno	Ž	86	(4,7±1,8)		69,5	(4,5±2,0)	57	(4,2±0,6)	74	(4,6±1,7)	
Ukupno		86	(4,7±1,9)		71	(4,3±2,0)	50	(3,6±1,2)	71	(4,5±1,9)	

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

Sveukupna neznačajnost uočenih razlika proizlazi iz podjednagog trenda promjene vrijednosti (i nedostatka podataka) kod ekscentričnog i asimetričnog tipa, dok ...

Prikazani su medijani broja SPB, te u zagradama srednje vrijednosti logSPB sa standardnom devijacijom. Faktorskom analizom varijanci pokušano je ustanoviti da li se broj zabilježenih SPB razlikuje s obzirom na stupanj i tip LVH. Analiza pokazuje da nema značajnih razlika. Kod koncentričnog tipa LVH uočene razlike su ipak statistički značajne kada se promatraju izolirano. Dok u žena nema značajne razlike između broja SPB kod pojedinog stupnja LVH (iako postoji tendencija rasta), kod muškaraca se uočava statistički značajno veći broj SPB kod umjerene i teške ($p=0,015$).

Također, u slučaju koncentrične LVH broj SPB kod blagog stupnja LVH je značajno viši u žena nego u muškaraca. Za SPT i FA: Sveukupna značajnost povezanosti učestalosti pojava ovih aritmija prema stupnju i tipu LVH proizlazi iz poznate povezanosti stupnja i tipa LVH prema spolu (tablica 12). Novi rezultati: Raspodjele logaritamskih vrijednosti pokazuju normalnu raspodjelu (K-S test, $p>0,20$, slika 3), pri čemu se uočava najveći rasap vrijednosti kod umjerene HLK-e, te pomak

raspodjele kod teške HLK-e prema većim vrijednostima u odnosu na blagu HLK-e. Centralna vrijednost zabilježenog broja SPB najmanja kod teške hipertrofije lijeve klijetke.

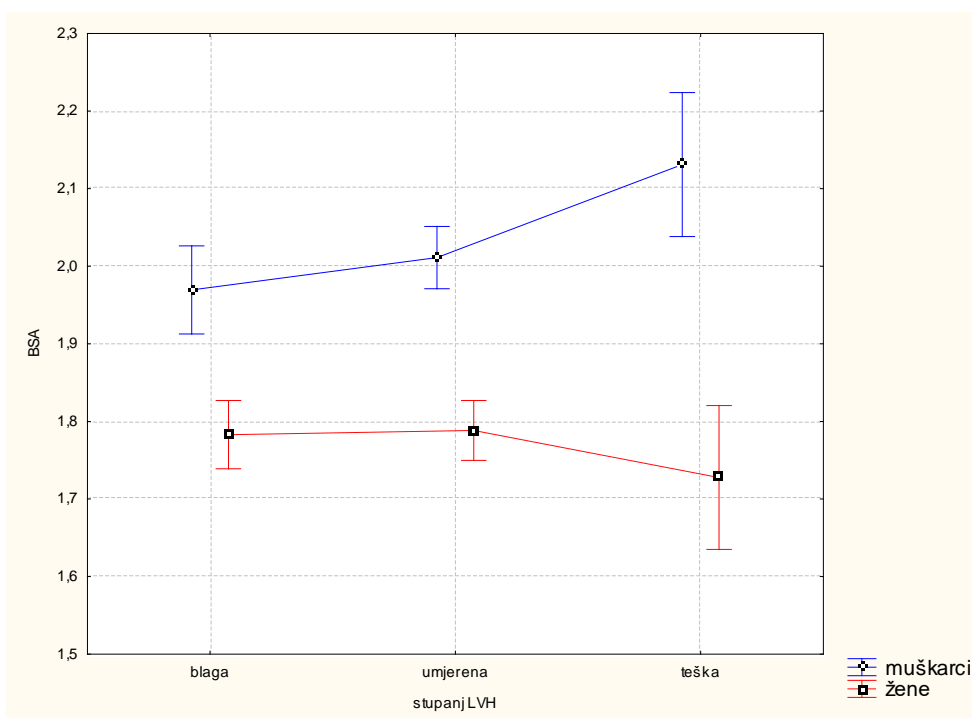
4.6. Dob bolesnika i hipertrofija lijeve klijetke

Faktorskom analizom varijanci pokušano je ustanoviti da li se dob bolesnika (<40, 40-60, >60 godina) razlikuje s obzirom na stupanj i tip LVH. U istovrsnoj analizi dobi prema stupnju LVH i spolu također se pokazuje da nema razlika. Također, analiza dobi prema tipu LVH i prema spolu ne pokazuje značajnu razliku.

Analiza pokazuje da nema razlika u dobi prema stupnju i tipu LVH .

4.6. Površina tijela kod pojedinih tipova i stupnjeva hipertrofije lijeve klijetke

Faktorskom analizom varijanci pokušano je ustanoviti da li se BSA razlikuje u bolesnika s obzirom na stupanj i tip LVH. Analiza pokazuje da nema razlika u BSA prema stupnju i tipu LVH. Međutim, u faktorskoj analizi varijanci BSA prema stupnju LVH i spolu pokazuje se statistički značajna razlika u ponašanju vrijednosti BSA u muškaraca i žena s obzirom na stupanj LVH. Uočavamo kod teške LVH da je BSA žena manja nego kod ostalih stupnjeva, dok je kod muškaraca obrnuto (slika 7).



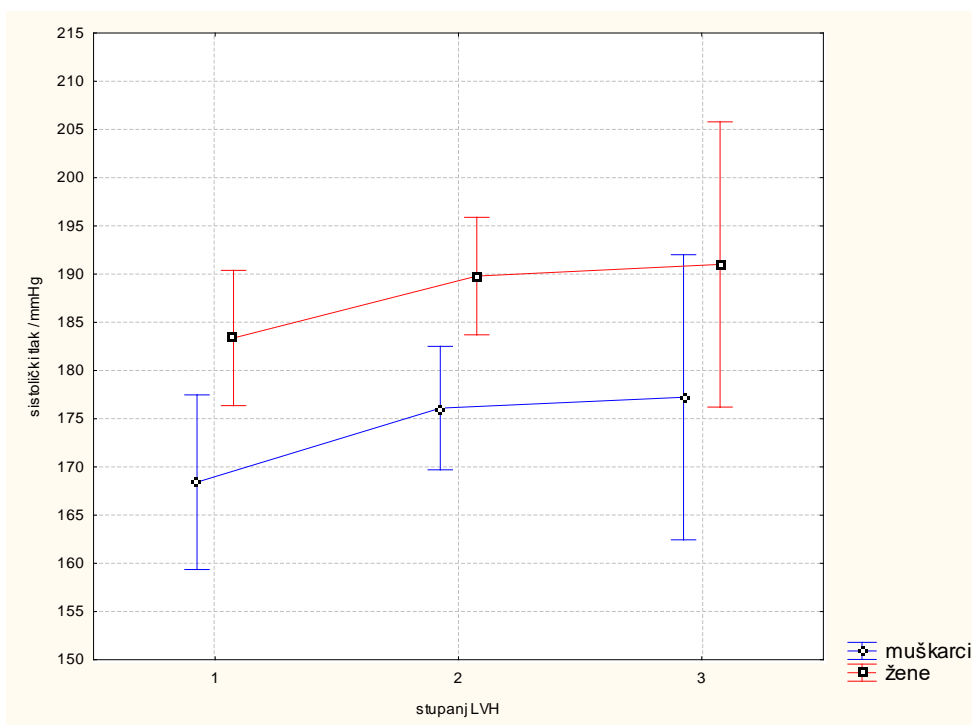
p=0,017

BSA (engl. "body surface area") = površina tijela, LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

Slika 7. Površina tijela bolesnika s pojedinim stupnjem hipertrofije lijeve klijetke. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

Faktorska analiza BSA prema tipu LVH i prema spolu ne pokazuje značajnu razliku.

Faktorskom analizom varijanci pokušano je ustanoviti da li se sistolički tlak razlikuje u bolesnika s obzirom na stupanj i tip LVH. Analiza pokazuje da nema razlika u sistoličkom tlaku prema stupnju i tipu LVH. Faktorska analiza varijanci sistoličkog tlaka prema stupnju LVH i spolu pokazuje da nema statistički značajne razlike u ponašanju vrijednosti sistoličkog tlaka u muškaraca i žena s obzirom na stupanj LVH, iako postoji statistički značajna razlika u vrijednosti sistoličkog tlaka u muškaraca i žena (slika 8).



$p=0,0012$

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

Slika 8. Sistolički tlak bolesnika s pojedinim stupnjem hipertrofije lijeve klijetke prema spolu. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

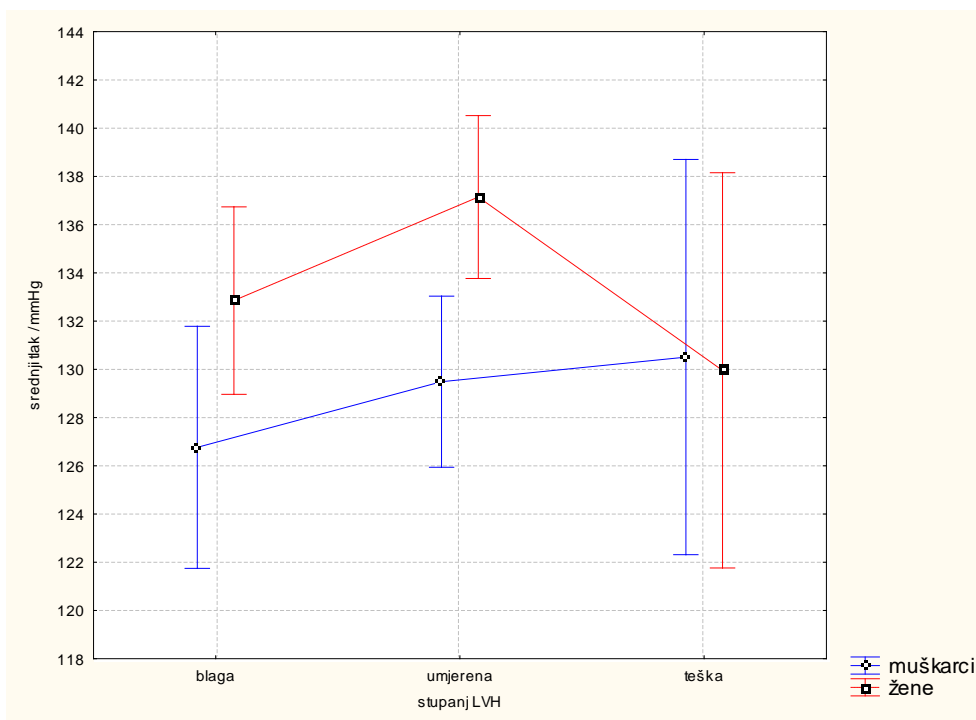
Faktorska analiza sistoličkog tlaka prema tipu LVH ne pokazuje razliku u ponašanju prema spolovima, iako je razlika u vrijednostima sistoličkog tlaka različita među spolovima ($p=0,0034$).

Faktorska analiza varijanci dijastoličkog tlaka prema stupnju LVH i spolu pokazuje da nema statistički značajne razlike u ponašanju vrijednosti dijastoličkog tlaka u muškaraca i žena s obzirom na stupanj LVH, iako je uočljiva razlika u veličini dijastoličkog tlaka kod umjerene LVH (viši je u žena). Gledano samo među spolovima, nema razlike u veličini dijastoličkog tlaka.

Faktorska analiza dijastoličkog tlaka prema tipu LVH ne pokazuje razliku u ponašanju među spolovima.

Srednji arterijski tlak

Faktorska analiza varijanci srednjeg tlaka prema stupnju LVH i spolu pokazuje da nema statistički značajne razlike u ponašanju vrijednosti u muškaraca i žena, iako je uočljiva razlika u veličini srednjeg tlaka kod umjerene LVH. Gledano samo među spolovima, postoji značajna razlika u veličini srednjeg tlaka (slika 9).



$p=0,00067$

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

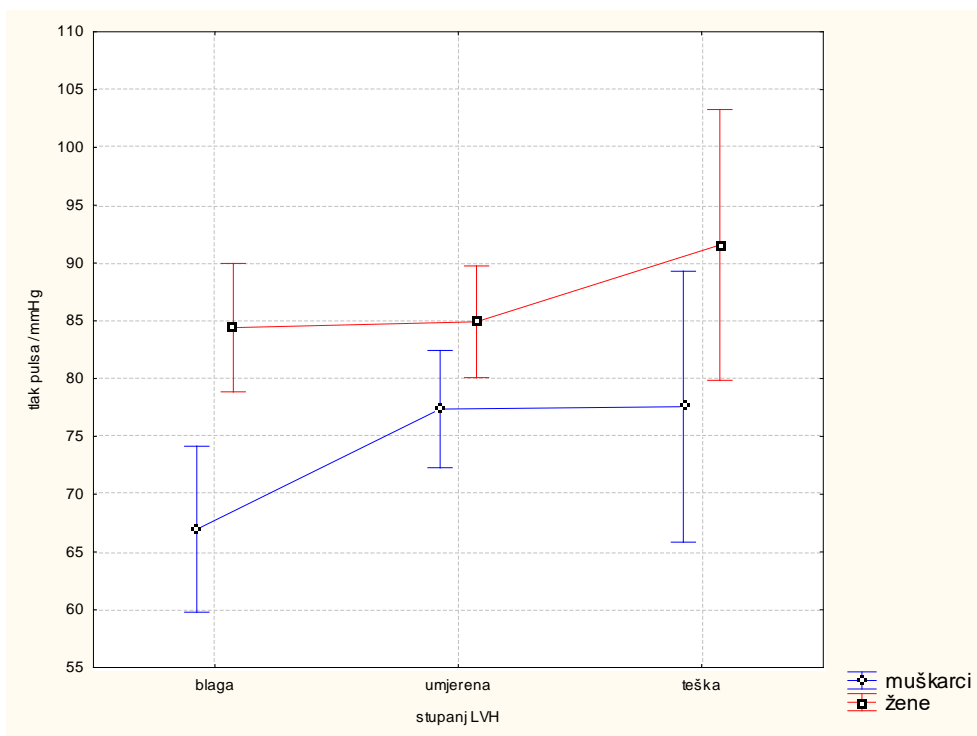
Slika 9. Srednji tlak bolesnika s pojedinim stupnjem hipertrofije lijeve klijetke prema spolu. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

Faktorska analiza srednjeg tlaka prema tipu LVH ne pokazuje razliku u ponašanju među spolovima iako postoji već spomenuta značajna razlika u vrijednostima srednjeg tlaka među spolovima.

Faktorskom analizom varijanci pokušano je ustanoviti da li se tlak pulsa razlikuje u bolesnika

s obzirom na stupanj i tip LVH. Analiza pokazuje da nema razlika u tlaku pulsa prema tipu i stupnju LVH.

Faktorska analiza varijanci tlaka pulsa prema stupnju LVH i spolu pokazuje da nema statistički značajne razlike u ponašanju vrijednosti u muškaraca i žena, iako je općenito tlak pulsa veći u žena nego u muškaraca, a stupanj LVH raste sa porastom tlaka pulsa, no ne značajno (slika 10).

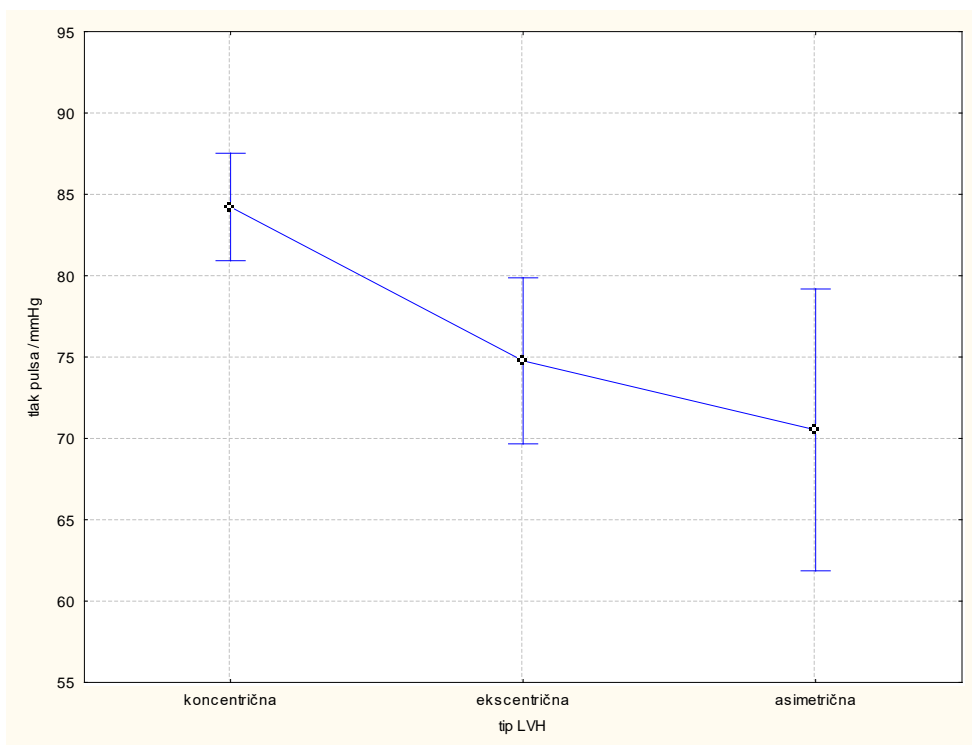


$p=0,000001$

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

Slika 10. Tlak pulsa bolesnika s pojedinim stupnjem hipertrofije lijeve klijetke prema spolu. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

Faktorska analiza tlaka pulsa prema tipu LVH ne pokazuje razliku u ponašanju među spolovima iako postoji već spomenuta značajna razlika u vrijednostima tlaka pulsa među spolovima, kao i uočljiva i značajna razlika tlaka pulsa prema tipu LVH (tlak pulsa kod koncentrične je statistički značajno veći nego kod ekscentrične i asimetrične, čije se vrijednosti ne razlikuju međusobno (slika 11)).



$p=0,00073$

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

Slika 11. Tlak pulsa kod različitih tipova hipertrofije lijeve klijetke. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

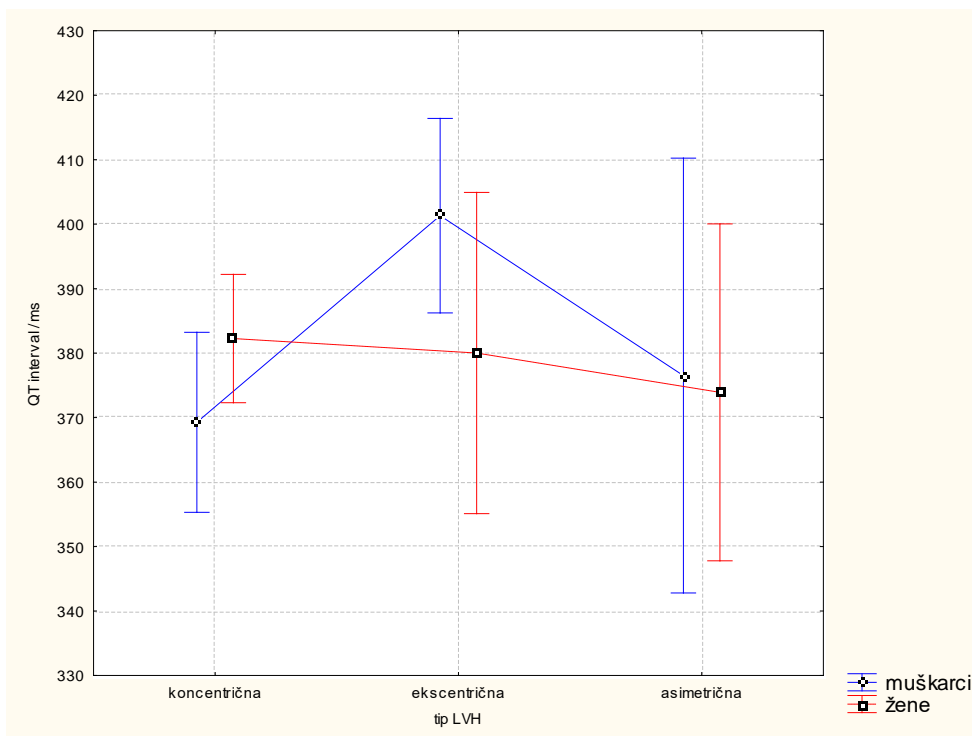
4.9. Nalaz na retini prema tipu i stupnju hipertrofije lijeve klijetke

Najveći udio bolesnika ima nalaz stupnja I ($78/143=55\%$). Iako Pearsonov χ^2 test iskazuje vrijednost $p=0,071$ (gotovo značajno) pokazuje se da nema nikakve statistički značajne povezanosti nalaza na retini s tipom LVH, ni sa stupnjem LVH, kao niti različitosti u učestalosti vrste nalaza prema spolu. Navedena mnogo niža vrijednost p za cijelu tablicu proizlazi iz povezanosti tipa i stupnja LVH, te tipa LVH i spola.

4.10. Vrijednosti QT i QTc intervala te QT disperzije prema tipu i stupnju hipertrofije lijeve klijetke

QT interval (N=157)

Faktorska analiza varijanci pokazuje da se veličina QT intervala ne razlikuje u bolesnika s obzirom na tip i stupanj LVH prema spolu. Analizirano samo prema spolu i stupnju LVH, duljina QT intervala ne pokazuje statistički značajne razlike, iako se uočava razlikovanje vrijednosti kod teške LVH, gdje muškarci imaju nešto duži QT interval od žena (razlika na razini stat. značajnosti $p=0,174$). Faktorska analiza duljine QT intervala prema tipu LVH i spolu ne pokazuje značajnu razliku u promjenama vrijednosti među spolovima, iako je uočljivo da se duljina QT intervala u žena uopće ne razlikuje s obzirom na tip LVH, dok se u muškaraca uočava duži QT interval kod ekscentrične LVH (statistički je značajna razlika ekscentričnog prema koncentričnom tipu, slika 12).



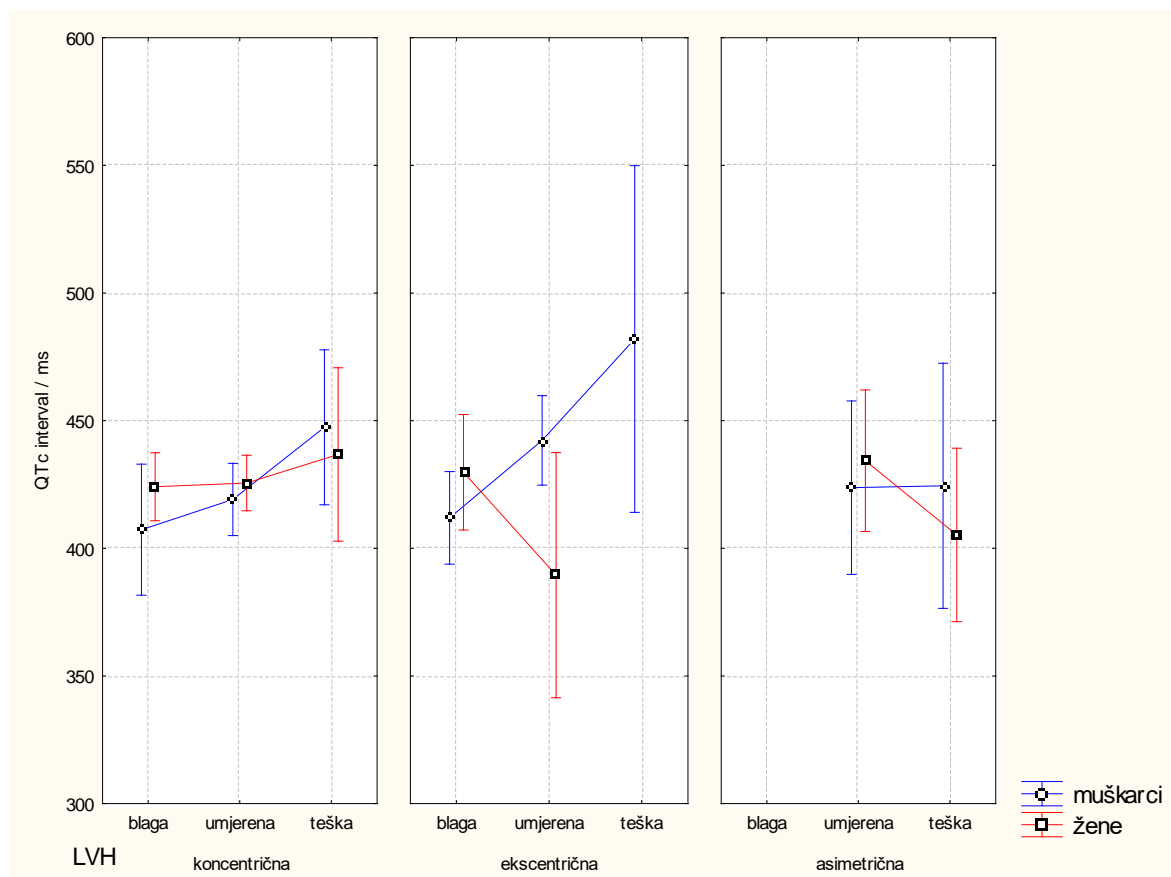
$p=0,017$

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

Slika 12. QT interval u bolesnika s pojedinim tipom hipertrofije lijeve klijetke prema spolu. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

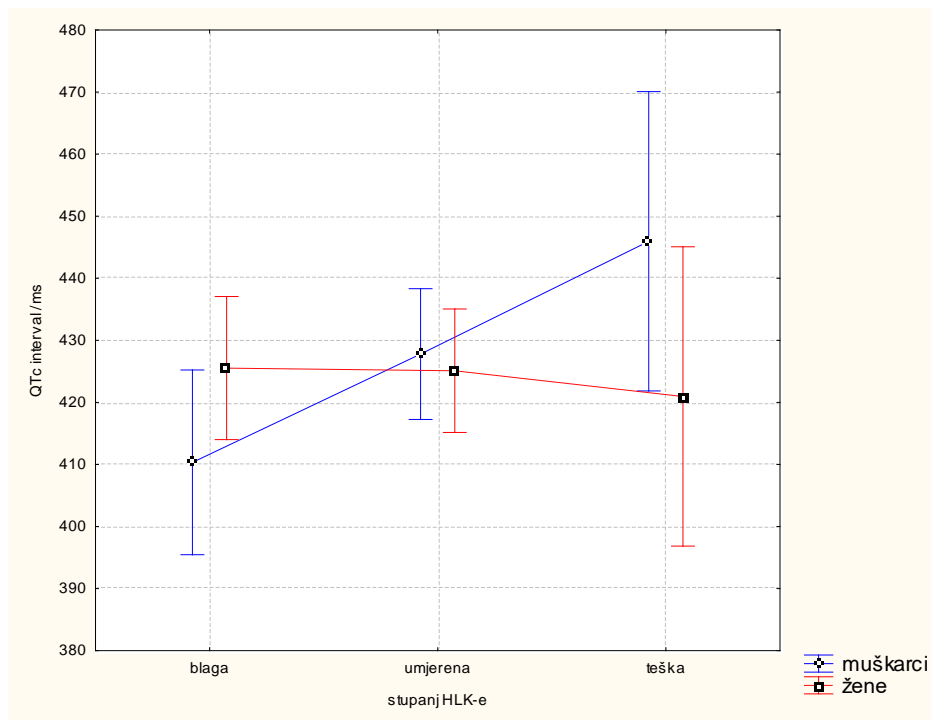
QTc interval (N=161)

Faktorska analiza varijanci pokazuje da se veličina QTc intervala ne razlikuje u bolesnika s obzirom na tip i stupanj LVH prema spolu, iako se uočava da je u muškaraca pri teškoj koncentričnoj i ekscentričnoj LVH QTc interval većih vrijednosti (slika 13).



Slika 13. QTc interval u bolesnika s pojedinim stupnjem i tipom hipertrofije lijeve klijetke prema spolu. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

Analizirano samo prema spolu i stupnju LVH, duljina QTc intervala ne pokazuje statistički značajne razlike, iako se uočava da su u žena QTc intervali približno jednake duljine bez obzira na stupanj LVH, dok se u muškaraca duljina QTc intervala povećava sa stupnjem LVH (razlika blizu statističke značajnosti, slika 14).



$p=0,081$

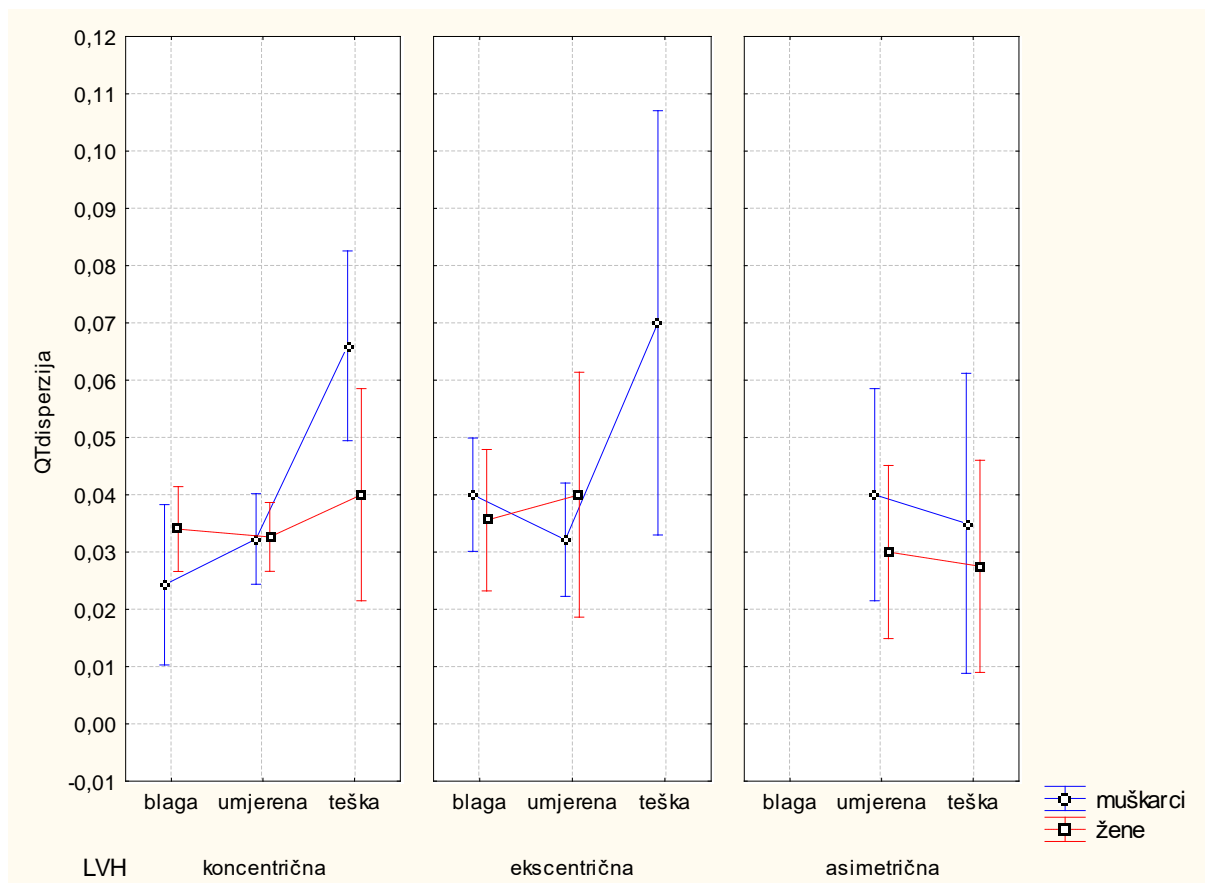
LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

Slika 14. QTc interval u bolesnika s pojedinim stupnjem hipertrofije lijeve klijetke prema spolu. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

Faktorska analiza duljine QTc intervala prema tipu LVH i spolu ne pokazuje nikakve razlike u promjenama vrijednosti.

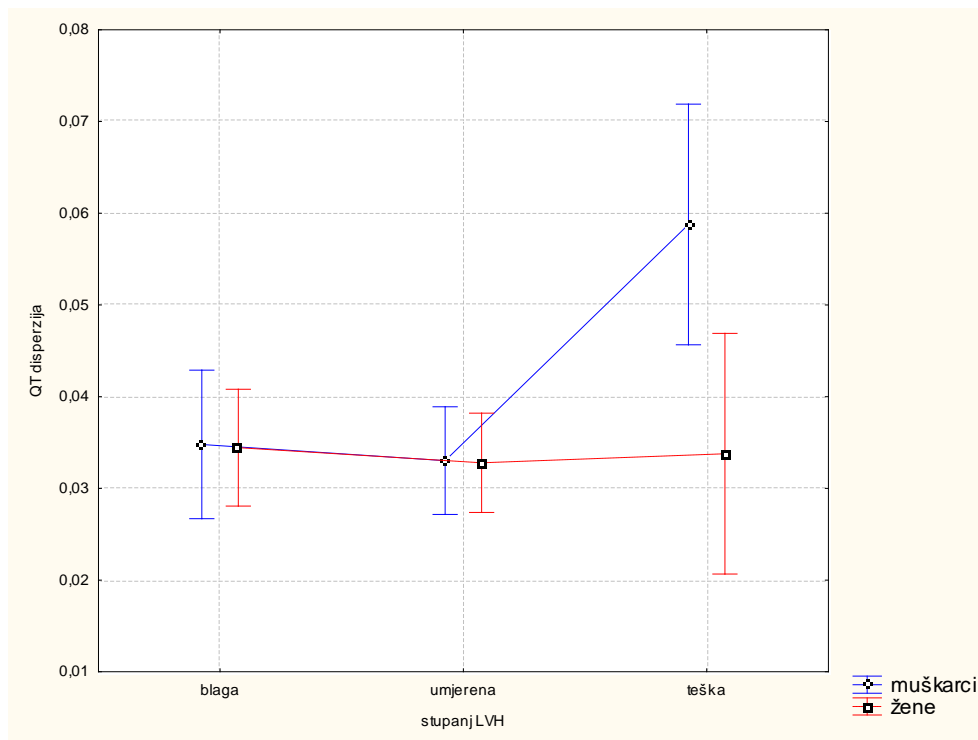
QT disperzija (N=158)

Faktorska analiza varijanci pokazuje da se veličina QT disperzije ne razlikuje u bolesnika s obzirom na tip i stupanj LVH prema spolu, iako se ponovno uočava da je u muškaraca pri teškoj koncentričnoj i ekscentričnoj LVH QT disperzija većih vrijednosti (slika 15).



Slika 15. QT disperzija u bolesnika s pojedinim stupnjem i tipom hipertrofije lijeve klijetke prema spolu. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

Analizirano samo prema spolu i stupnju LVH, veličina QT disperzije ovdje pokazuje statistički značajne razlike. Uočava se da je u žena QT disperzija približno jednake veličine bez obzira na stupanj LVH, dok je u muškaraca veličina QT disperzije značajno veća kod teške LVH (slika 16).



$p=0,047$

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

Slika 16. QT disperzija u bolesnika s pojedinim stupnjem hipertrofije lijeve klijetke prema spolu. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

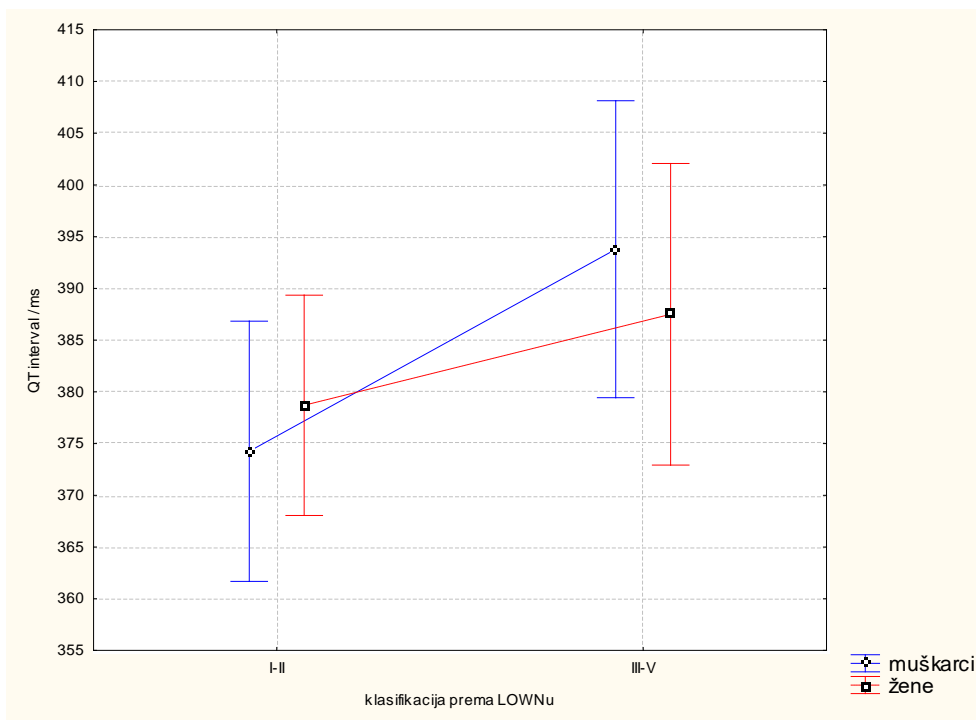
Faktorska analiza duljine QT disperzije prema tipu LVH i spolu ne pokazuje nikakve razlike u promjenama vrijednosti.

4.11. Povezanost duljine QT i QTc intervala s učestalošću ventrikulskih aritmija

QT interval

Duljina QT intervala značajno je duža kod Lown III-V nego kod Lown I-II, ($p=0,037$) ali ta razlika proizlazi iz razlike koja je naglašenija u muškaraca nego u žena (slika 17).

U žena je također QT interval u klasama III-V duži, ali ne značajno.



$p=0,037$

Slika 17. QT interval u bolesnika u kategorijama klasa prema LowNu. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

Analizirano samo prema klasi LowNu, te stupnju LVH i spolu, pokazuje se da ne postoje statistički značajne razlike. Također, isti je zaključak pri analizi QT intervala u pojedinim kategorijama klase prema LowNu, te tipu LVH i spolu, gdje se ponovno pokazuje da ne postoje statistički značajne razlike.

QTc interval

Iako je duljina QTc intervala nešto duža kod LowNu III-V nego kod LowNu I-II, a pogotovo je razlika uočljivija u muškaraca, ona (razlika) nije statistički značajna. Analizirano prema klasi LowNu, te stupnju LVH i spolu, pokazuje se da ne postoje statistički značajne razlike, iako je uočljivo da najveću vrijednost postižu muškarci kod teške LVH ali u klasi LowNu I-II. Također, isti je zaključak pri analizi QTc intervala u pojedinim kategorijama klase prema LowNu, te tipu LVH i spolu, gdje se ponovno pokazuje da ne postoje statistički značajne razlike.

4.12. Odnos vrijednosti tlakova i učestalosti ventrikulskih aritmija

Sistolički tlak

Kao što je već pokazano (str. 77), sistolički tlak je općenito viši u žena nego u muškaraca, i blago (ne značajno) raste sa stupnjem LVH. Pogledamo li kakva je ta ovisnost u pojedinim kategorijama klasifikacije prema Lownu (I-II te III-V), dobivamo da postoje razlike, iako ne statistički značajne. Sistolički tlak žena pokazuje isto ponašanje u obje kategorije Lowna, dok je u muškaraca s teškom LVH u kategoriji Lown I-II viši od sistoličkog tlaka žena, a u kategoriji Lown III-V ima najnižu od svih vrijednosti. Značajnost razlike vjerojatno nije postignuta zbog velikog rasapa i malog broja podataka (muški, teška LVH, N=4 kod Lown I-II i N=2 kod Lown III-V).

S obzirom na tip LVH, također je već pokazano da postoje (ne značajne) razlike u sistoličkom tlaku, tako da koncentričan i ekscentričan tip imaju približno jednake vrijednosti, dok je asimetrična LVH okarakterizirana nešto nižom vrijednošću (u oba spola). Pogledamo li kakva je ta ovisnost u pojedinim kategorijama klasifikacije prema Lownu (I-II te III-V), dobivamo da postoje razlike, iako ponovno ne statistički značajne. Sistolički tlak žena pokazuje nižu vrijednost kod asimetrične LVH samo u kategoriji Lown-a I-II, dok je u muškaraca isto stanje obilježeno najvišom vrijednošću sistoličkog tlaka. Ponovno, značajnost razlike vjerojatno nije postignuta zbog velikog rasapa i malog broja podataka (Lown I-II, asimetrična LVH, žene, N=9 te muškarci N=2).

Dijastolički tlak

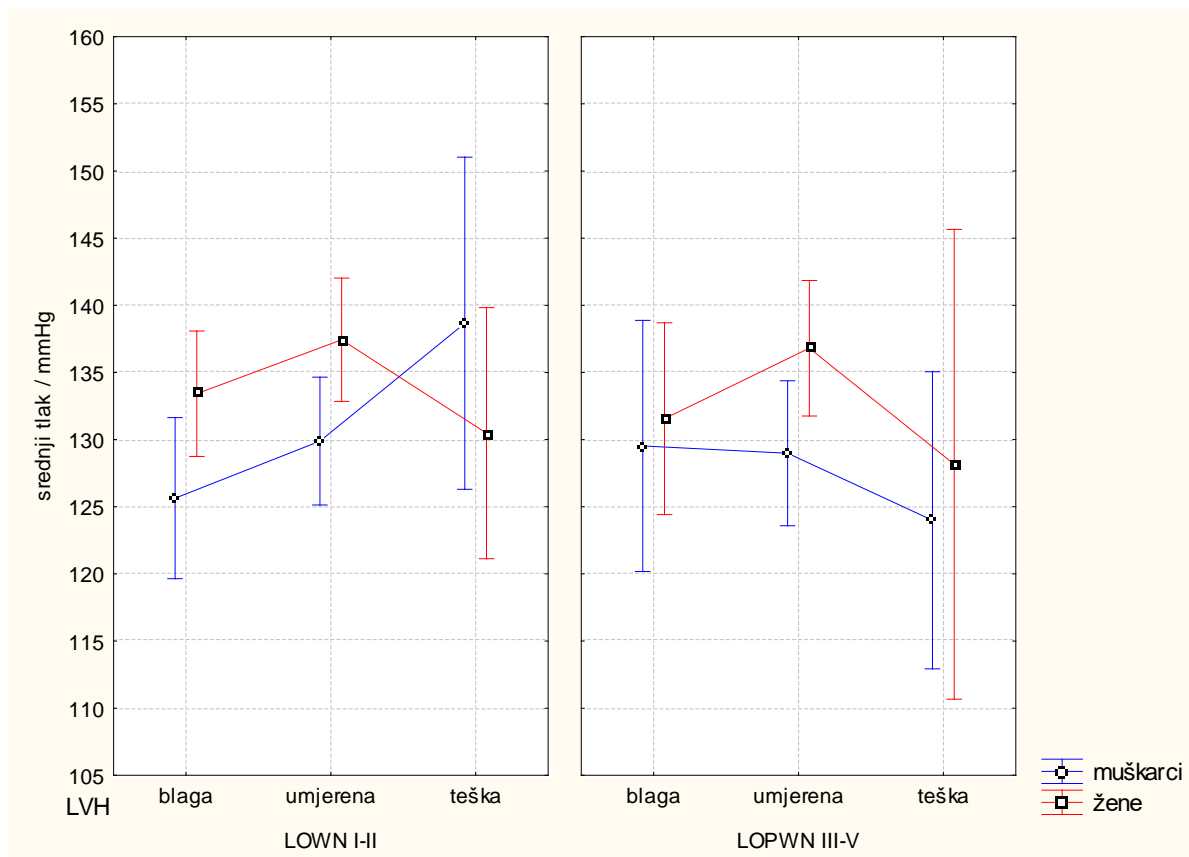
Dijastolički tlak se ne razlikuje prema spolu (str. 77), iako je nešto viših vrijednosti u žena s umjerenom LVH. Gledano u pojedinim kategorijama klasifikacije prema Lownu (I-II te III-V), dobivamo da postoje razlike, iako ne statistički značajne i to u muškaraca (u žena se u obje kategorije Lowna dijastolički tlakovi jednako ponašaju prema pojedinim stupnjevima LVH). Najviša vrijednost dijastoličkog tlaka uočava se u

muškaraca sa teškom LVH u kategoriji Lown I-II (malen broj podataka, N=4), dok je najniža vrijednost kod teške LVH u kategoriji Lown III-V (N=5).

Ponašanje dijastoličkog tlaka prema tipu LVH u cijeloj skupini (str. 78) nije jednako u dvije kategorije klasa prema Lownu. U kategoriji Lown I-II najveću vrijednost dijastoličkog tlaka u muškaraca nalazimo kod asimetrične LVH (iako je veliki rasap, malen broj podataka, N=2), dok se u žena više vrijednosti uočavaju kod koncentrične LVH. Razlike nisu statistički značajne.

Srednji tlak

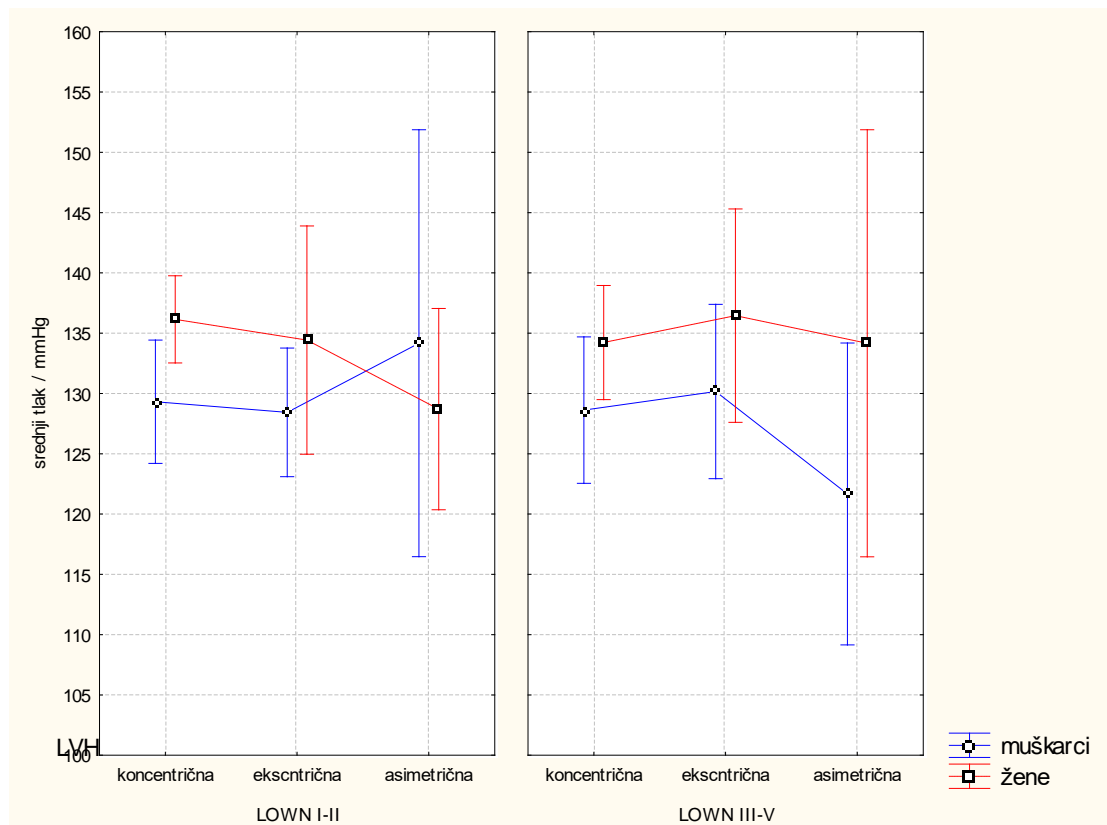
Iako je za cijelu skupinu srednji tlak značajno viši u žena nego u muškaraca (str. 79), te je prema stupnju LVH najniži kod teške LVH, gledano u kategoriji Lown I-II, primjećuje se nešto drugačije stanje (iako ne i statistički značajno, slika 18). U ovoj kategoriji u muškaraca se uočava najviša vrijednost upravo kod teške LVH.



p=0,466

Slika 18. Srednji tlak bolesnika u kategorijama klasa prema Lownu, a prema stupnju hipertrofije lijeve klijetke. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

Isto je odstupanje zamijećeno i kod asimetrične LVH, pri analizi prema tipu LVH (slika 19), no u toj je kategoriji malen broj podataka (N=2).

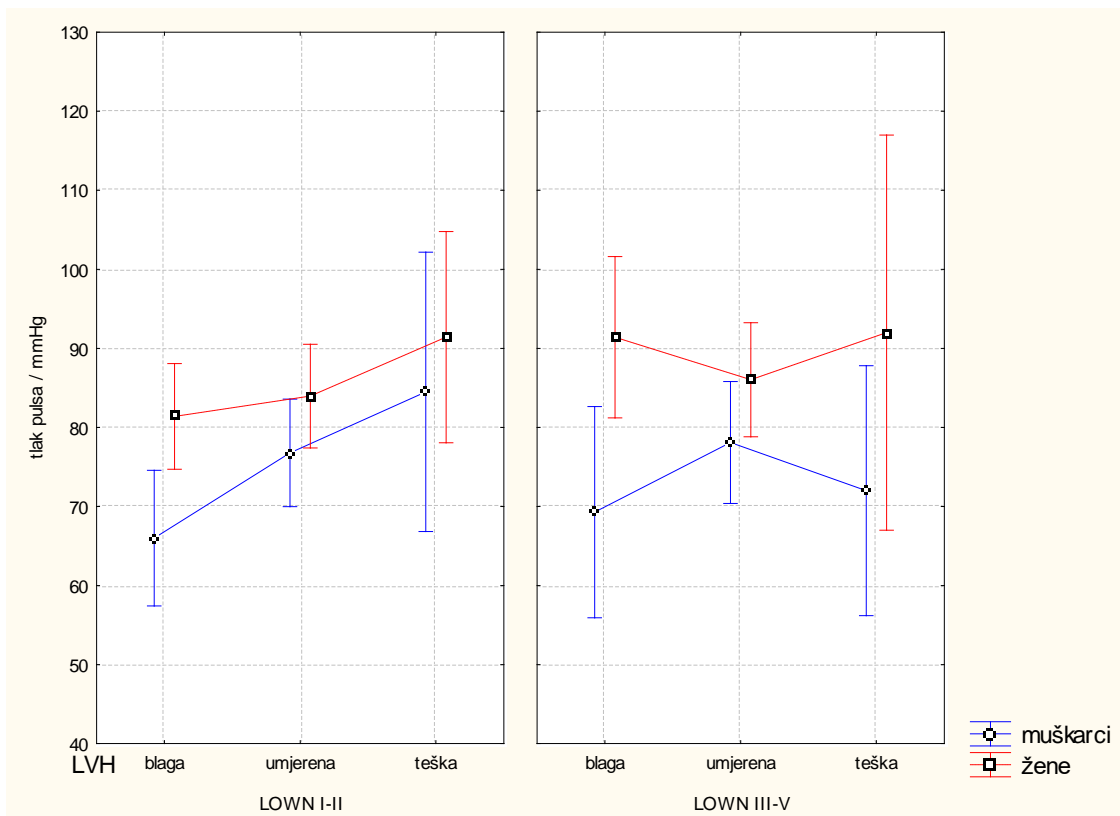


p=0,477

Slika 19. Srednji tlak bolesnika u kategorijama klasa prema Lownu, a prema tipu hipertrofije lijeve klijetke. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

Tlak pulsa

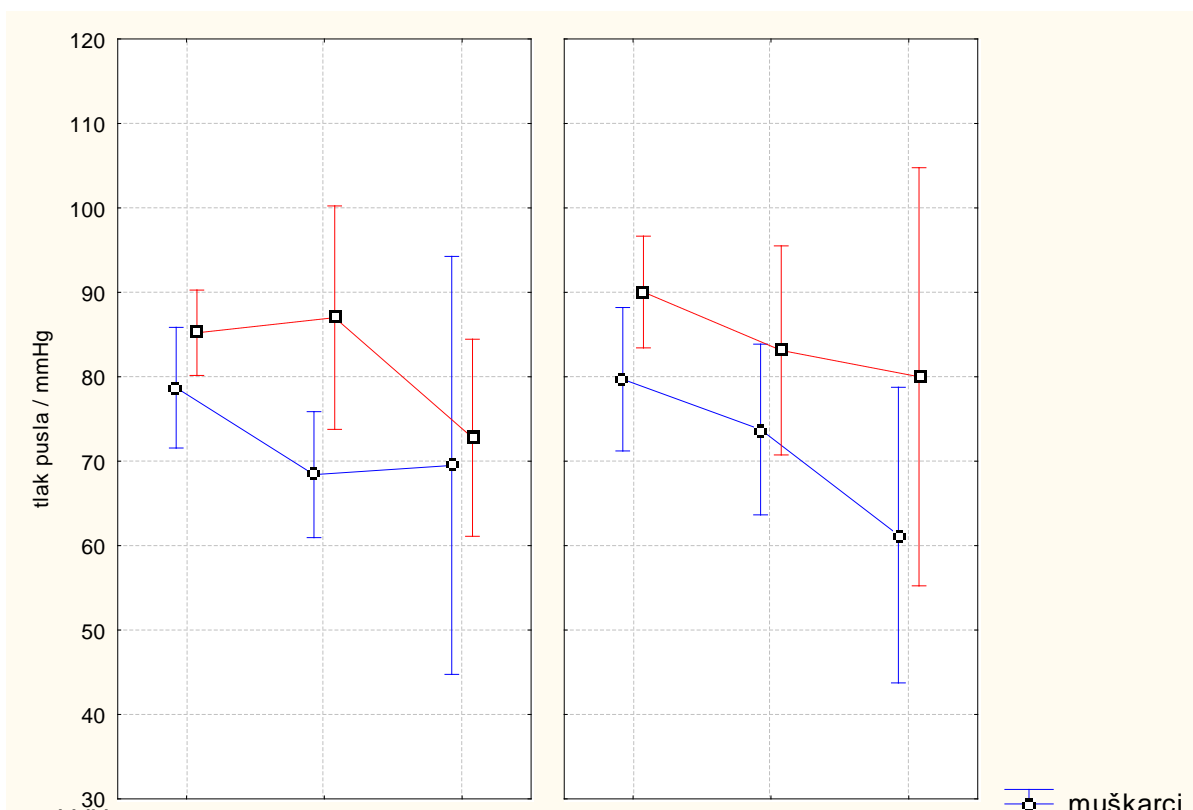
Iako je, promatrano u cijeloj skupini bolesnika, tlak pulsa veći u žena nego u muškaraca (str. 79), a stupanj LVH raste s tlakom pulsa (ne značajno), u kategoriji Lown III-V primijećeno je nešto drugačije ponašanje, no bez statistički značajne razlike (slika 20).



p=0,776

Slika 20. Tlak pulsa bolesnika u kategorijama klasa prema Lownu, a prema stupnju hipertrofije lijeve klijetke. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

Tlak pulsa pokazuje uglavnom jednako ponašanje s obzirom na tip LVH u obje Lown kategorije (slika 21).



p=0,477

Slika 21. Tlak pulsa bolesnika u kategorijama klasa prema Lownu, a prema tipu hipertrofije lijeve klijetke. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

4.13. Skupina bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom

Izoliranu sistoličku hipertenziju (engl. "isolated systolic hypertension", ISHT) (sistolički tlak >140 mmHg i dijastolički ≤90 mmHg) imalo je 36 bolesnika (36/192=19%), 16 muškaraca (16/87=18%) i 20 žena (20/105=19%), iz kojih podataka je vidljivo da se ISHT javlja u ispitivanoj skupini podjednako u oba spola.

Tablica 15. Pojedini tlakovi u skupini bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom. Prikazane su srednje vrijednosti i standardne devijacije, te razina statističke značajnosti usporedbe prema spolu.

N	M	Ž	p
	16	20	
Sistolički tlak	167±17	171±15	0,457
Dijastolički tlak	89±3	87±5	0,309
Srednji tlak	119±8	120±8	0,688
Tlak pulsa	84±18	89±16	0,405

Nema razlika u vrijednostima tlakova među spolovima.

Također, ne razlikuju se učestalosti ventrikulskih aritmija mjerenih klasifikacijom prema Lownu u kategorijama I-II te III-V u bolesnika sa i bez ISHT.

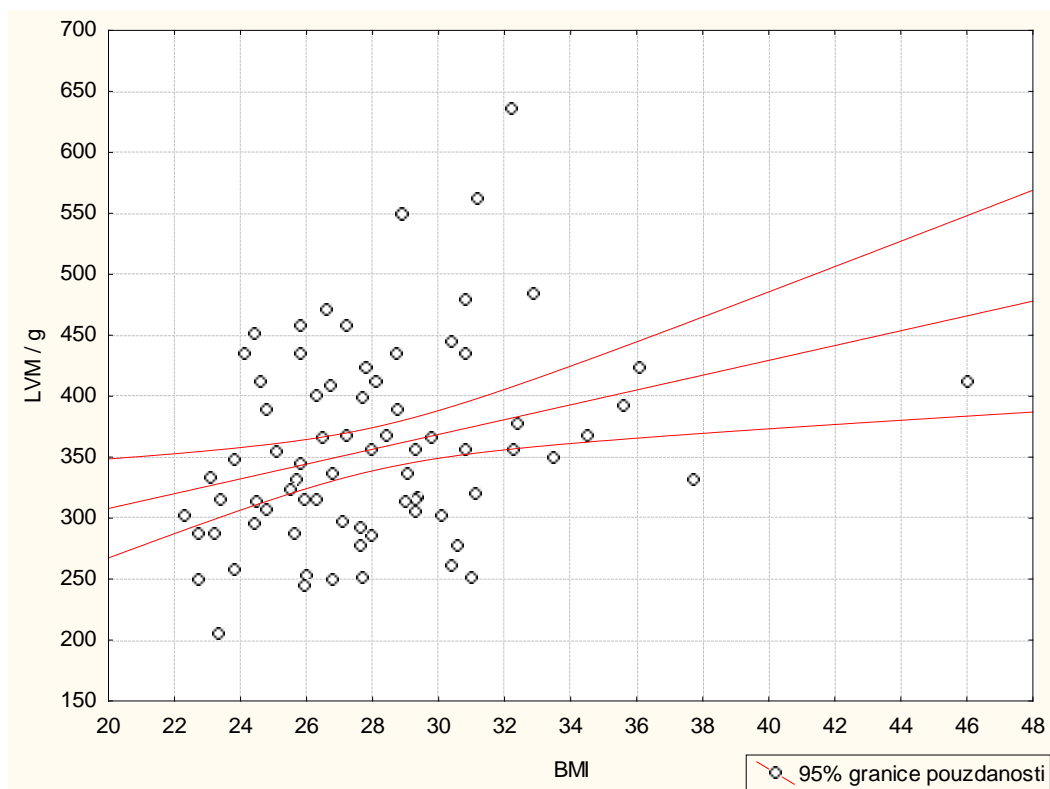
Tablica 16. Učestalost ventrikulskih aritmija u bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom.

	ISHT		Ukupno	<i>p</i>
	Ne	Da		
Lown I-II	98	20	118	
Lown III-V	58	16	74	0,419
Ukupno	156	36	192	

ISHT (engl. "isolated systolic hypertension") = izolirana sistolička hipertenzija.

4.14. Povezanost vrijednosti indeksa tjelesne mase s masom lijeve klijetke i indeksom mase lijeve klijetke

Prvo je istražena koreliranost vrijednosti LVM i LVMI s BMI za cijelu skupinu, pa onda po spolovima. Za cijelu skupinu bolesnika koeficijent korelacije iznosi $r = 0,185$ s razinom statističke značajnosti $p = 0,016$. Međutim, značajnost korelacije je posljedica zaista postojeće korelacije LVM i BMI samo u muškaraca (slika 22). Za skupinu muških bolesnika koeficijent korelacije iznosi $r=0,30$ ($p=0,009$).



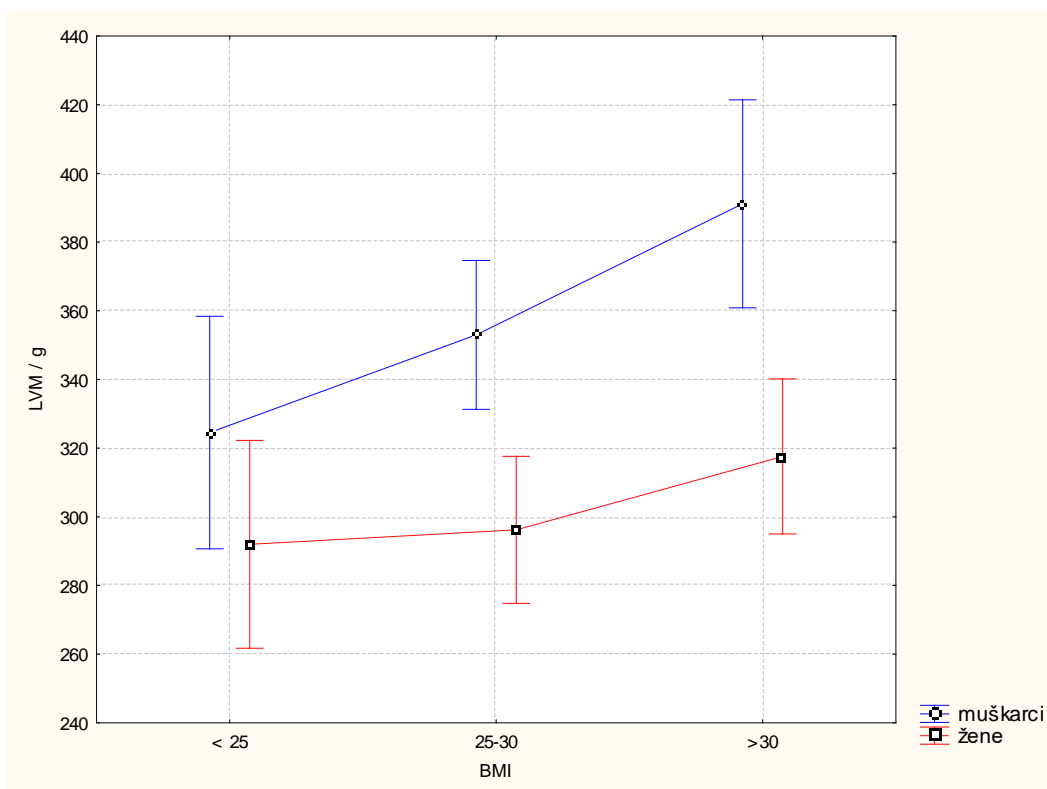
LVM (engl. "left ventricular mass") = masa lijeve klijetke, BMI (engl. "body mass index") = indeks tjelesne mase.

Slika 22. Korelacijski dijagram za povezanost mase lijeve klijetke i indeksa tjelesne mase u muškaraca. U crtani su podaci za sve bolesnike (kružići), te izračunati pravac regresije (crveno) sa 95% granicama pouzdanosti (crveno iscrtkano).

U skupini žena koeficijent korelacije iznosi $r=0,18$ ($p=0,08$), pa se korelacija može smatrati nepostojećom.

Povezanost LVMI sa BMI ne postoji, kako u cijeloj skupini tako ni u skupinama odijeljenim prema spolu.

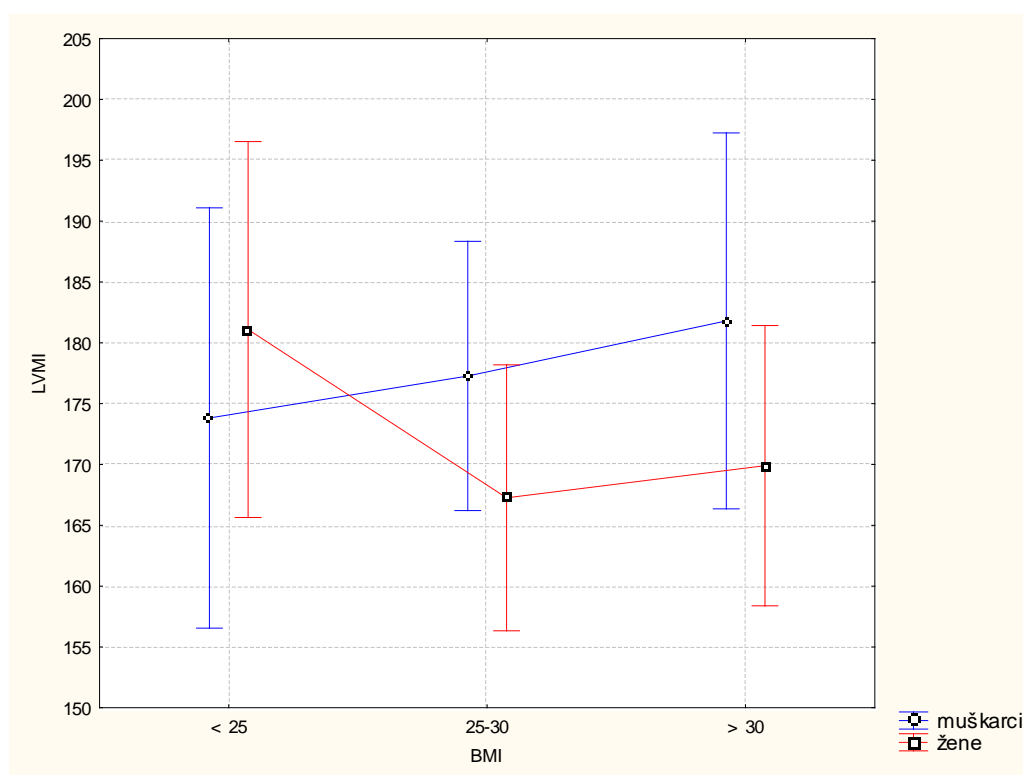
Isti rezultati dobiveni su i u slučaju kada se BMI vrijednosti promatraju u kategorijama (<25, 25-30,>30 kg/m^2). LVM značajno se razlikuje u pojedinim kategorijama BMI kod muškaraca, ali ne i kod žena (slika 23), dok se LVMI ne razlikuje prema kategorijama BMI ni u cijeloj skupini, niti kod pojedinog spola (slika 24).



$p=0,039$ (za muškarce), $p=0,204$ (za žene)

LVM (engl. "left ventricular mass") = masa lijeve klijetke, BMI (engl. "body mass index") = indeks tjelesne mase.

Slika 23. Vrijednosti mase lijeve klijetke u pojedinim kategorijama indeksa tjelesne mase za svaki od spolova. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.



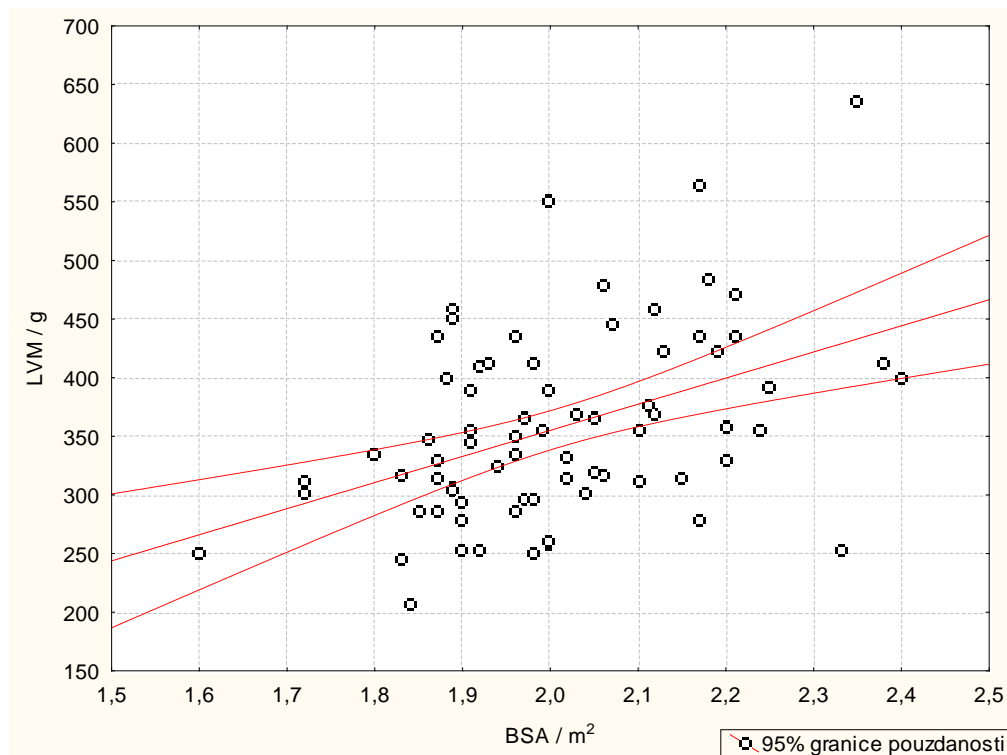
$p=0,794$ (za muškarce), $p=0,334$ (za žene)

LVMI (engl. "left ventricular mass index") = indeks mase lijeve klijetke, BMI (engl. "body mass index") = indeks tjelesne mase.

Slika 24. Vrijednosti indeksa mase lijeve klijetke u pojedinim kategorijama indeksa tjelesne mase za svaki od spolova. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

4.15. Povezanost površine tijela s masom lijeve klijetke i indeksom mase lijeve klijetke

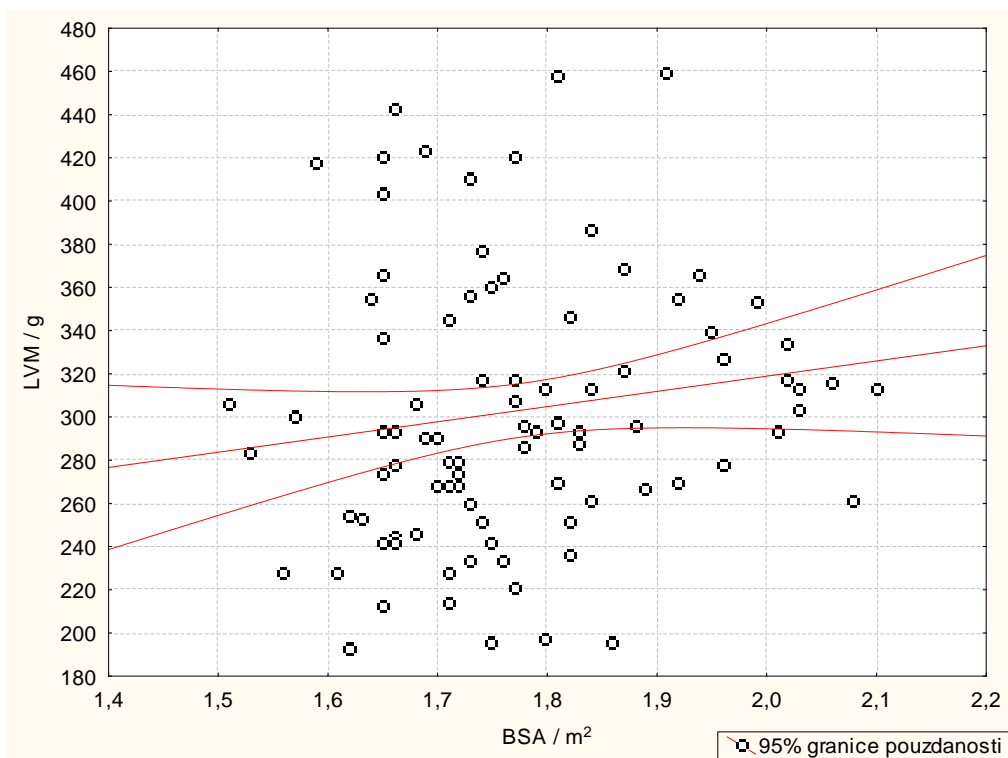
Korelacija vrijednosti BSA sa LVM iskazuje koeficijent korelacije $r=0,45$ ($p<0,0001$) za cijelu skupinu, a promatrano prema spolovima, ponovno dobivamo isti rezultat kao i kod BMI – veličina i značajnost koeficijenta korelacije preostaje samo u skupini muškaraca (slika 25), dok u žena nema povezanosti BSA sa LVM (slika 26).



$r=0,44$, $p<0,001$

LVM (engl. "left ventricular mass") = masa lijeve klijetke, BSA (engl. "body surface area") = površina tijela.

Slika 25. Korelacijski dijagram za povezanost mase lijeve klijetke i površine tijela u muškaraca. Ucertani su podaci za sve bolesnike (kružići), te izračunati pravac regresije (crveno) sa 95% granicama pouzdanosti (crveno iscrtkano).

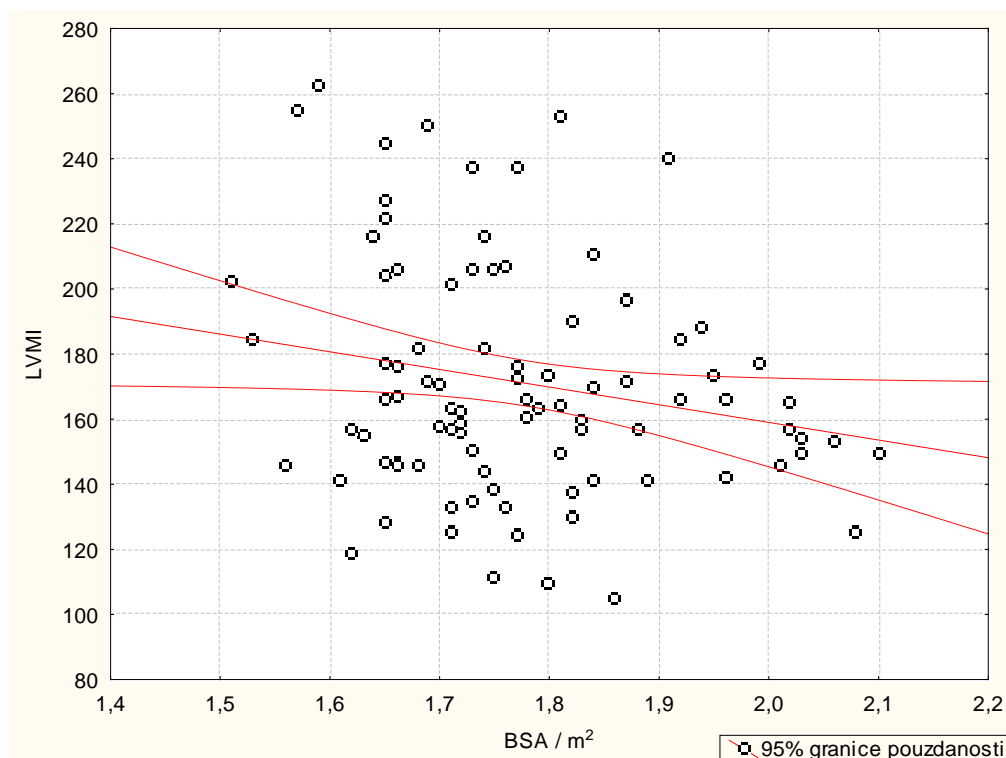


$r=0,15, p=0,146$

LVM (engl. "left ventricular mass") = masa lijeve klijetke, BSA (engl. "body surface area") = površina tijela.

Slika 26. Korelacijski dijagram za povezanost mase lijeve klijetke i površine tijela u žena. U crtani su podaci za sve bolesnike (kružići), te izračunati pravac regresije (crveno) sa 95% granicama pouzdanosti (crveno iscrtkano).

Povezanost BSA sa LVMI ne postoji za cijelu skupinu, niti u skupini muškaraca, no pokazuje slabu negativnu (ali značajnu) korelaciju u skupini žena ($r=-0,205$, $p=0,047$) (slika 27).



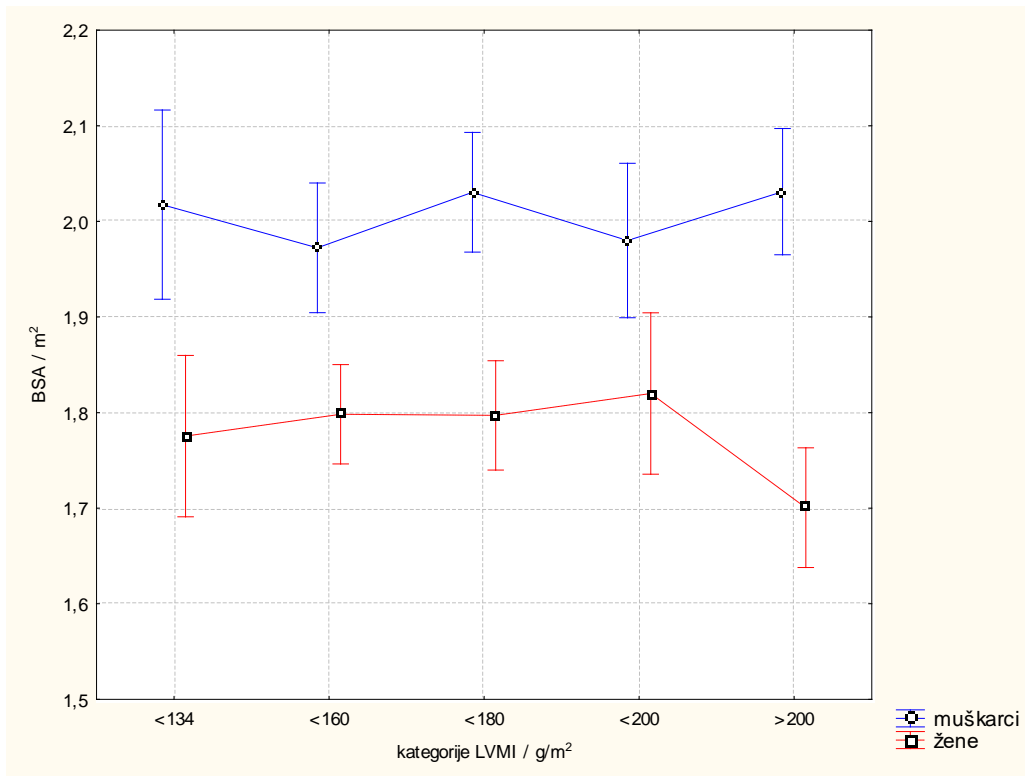
$r=0,205$, $p=0,047$

LVMI (engl. "left ventricular mass index") = indeks mase lijeve klijetke, BSA (engl. "body surface area") = površina tijela.

Slika 27. Korelacijski dijagram za povezanost indeksa mase lijeve klijetke i površine tijela u žena. Ucrtni su podaci za sve bolesnice (kružići), te izračunati pravac regresije (crveno) sa 95% granicama pouzdanosti (crveno iscrtkano).

Napravimo li kategorizaciju vrijednosti LVMI (<134, 134-160, 160-180, 180-200, >200 g/m^2), dobivamo sljedeće podatke. Udjeli muškaraca i žena u pojedinim kategorijama LVMI ne razlikuju se značajno. Postoji statistički značajna razlika u vrijednostima BSA između muškaraca i žena (temeljem antropometrijskih razlika). Vrijednosti BSA za cijelu skupinu ne razlikuju se prema kategorijama LVMI, a nema niti razlike između muškaraca i žena u ponašanjima vrijednosti BSA u kategorijama

LVMI. Međutim, iako se u muškaraca vrijednosti BSA ne razlikuju međusobno u kategorijama LVMI, pokazuje se da je u žena vrijednost BSA u kategoriji LVMI >200 g/m² statistički značajno manja od vrijednosti BSA u ostalim kategorijama LVM (p=0,05), što i odgovara zaključku o negativnoj korelaciji BSA i LVMI u žena (slika 28).



BSA (engl. "body surface area") = površina tijela, LVMI (engl. "left ventricular mass indeks") = indeks mase lijeve klijetke.

Slika 28. Vrijednosti površine tijela u pojedinim kategorijama indeksa mase lijeve klijetke za svaki od spolova. Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

Što se tiče raspodjele udjela pojedinih stupnjeva LVH po kategorijama LVMI, pokazuje se da se udjeli statistički značajno razlikuju, kako u cijeloj skupini (p=0,000001), tako i zasebno u muškaraca (p=0,011) i u žena (p=0,00007). Razlike se

uočavaju na način da s povećanjem LVMI raste udio umjerenih i teških LVH, a smanjuje se udio blagih.

4.16. Povezanost tlakova s masom lijeve klijetke i relativnom debljinom stijenke

Tablica 17. Korelacijski koeficijenti za povezanost tlakova s masom lijeve klijetke i relativnom debljinom stijenke.

	LVM			RWT		
	M	Ž	svi	M	Ž	svi
Sistolički tlak	0,21	0,14	0,05	-0,13	0,01	0,02
Dijastolički tlak	0,23	0,15	0,13	-0,06	0,07	0,06
Tlak pulsa	0,16	0,13	0,03	-0,14	-0,05	-0,03

LVM (engl. "left ventricular mass") = masa lijeve klijetke, RWT (engl. "relative wall thickness") = relativna debljina stijenke.

Analiza korelacija među navedenim varijablama pokazuje da je prisutna značajna pozitivna korelacija samo između dijastoličkog tlaka i LVM u muškaraca (tablica, $r=0,23$, slaba pozitivna korelacija, s razinom statističke značajnosti $p=0,048$).

4.17. Povezanost mase lijeve klijetke s učestalošću ventrikulskih aritmija

Tablica 18. Povezanost mase lijeve klijetke i učestalosti ventrikulskih aritmija

LVMI / g/m ²	Spol	Stupanj prema Lownu			<i>p</i>
		I-II	III-V	Ukupno	
<134	M	5	3	8	0,561
	F	10	1	11	
<160	M	8	9	17	
	F	16	13	29	
<180	M	10	10	20	
	F	17	8	25	

<200	M	9	3	12
	F	5	6	11
≥200	M	12	6	18
	F	12	8	20
Ukupno		104	67	171

LVMI (engl. "left ventricular mass index") = indeks mase lijeve klijetke

Analiza ove kontingencijske tablice pokazuje da nema povezanosti LVMI i učestalosti ventrikulskih aritmija, kako za cijelu skupinu, tako i prema pojedinom spolu.

Holterom i/ili bicikl ergometrijom zabilježene su supraventrikulske aritmije u 153 bolesnika (69 muškaraca, 84 žene). Ako je ritam ventrikula visok, atrijalna fibrilacija se teško podnosi i može uzrokovati sistemsku emboliju. Tada se preporuča elektrokardioverzija, ukoliko nema kontraindikacija (216). Hipertenzija uz prisutnost LVH spada u posebna CV stanja udružena s AF (307). U sportaša, koji imaju veću dimenziju pretklijetki i klijetki i veću LVM nego opća populacija, veća je incidencija izolirane AF (63% prema 15%). Te su epizode vagalne prirode za razliku od sedanternih osoba (365). Prvi korak u liječenju treba biti dekonicioniranje smanjenjem intenziteta treninga. Bradikardija i veće oscilacije pulsa pri brznoj frekvenciji su osobine treniranih ljudi (365). Autori (370) su pronašli da je povišen tlak pulsa također povezan s većim promjerom LA, povišenim natrijem, bikarbonatima i aldosteronom u serumu, sugerirajući da opterećenje vodom i soli može biti upleteno u patofiziologiju povišenog tlaka pulsa.

Granična masa LV od 119 g/m^2 za muškarce i 98 g/m^2 za žene određena je kao relativno visoka masa LV. Granična vrijednost za masu LV, normirana na površinu tijela, određena je kao prosječna + jedna standardna devijacija mase LV za normalne osobe (ranije utvrđeno po Deverouxu i suradnicima («18» iz **293**).

Relativna debljina stijenke = (debljina stijenke LV + debljina septuma)/dijastolički promjer LV (**324**). Postoji i tzv. "indeks ekscentričnosti" LV kao obrnuta vrijednost relativne debljine stijenke, također dobro korelira s BMI (**327**).

*

Prihvatiti se može nekoliko dijagnostičkih kriterija. LVH se može definirati kao vrijednost mase LV veća od prosječne + 2 SD vrijednosti dobivene u "kontrolnoj" općoj populaciji (odnosno $>134 \text{ g/m}^2$ ili 130 g/m^2 u muških bolesnika i $>110 \text{ g/m}^2$ ili 100 g/m^2 kod ženskih bolesnika, kako je dobiveno u dvije različite opsežne studije (**63**-stari, **17,38,212**). U našem radu korišteni su ovi kriteriji: $\text{LVMI} > 134 \text{ g/m}^2$ za muškarce i $>110 \text{ g/m}^2$ za žene. U radu Cuspidi-a i sur. LVH je definirana kao $\text{LVMI} > 120 \text{ g/m}^2$ za muškarce i $>100 \text{ g/m}^2$ za žene (**231**).

LVH je definirana kao $\text{LVMI} \geq 134 \text{ g/m}^2$ za muškarce i $\geq 110 \text{ g/m}^2$ za žene, kada je izražena na površinu tijela (**174,333,339,347**), a $\geq 143 \text{ g/m}$ za muškarce i 102 g/m za žene kada je izražena na visinu (**101**-stari). LVMI računat je dijeljenjem LVM s površinom tijela. Kako taj indeks može pogriješiti u određivanju LVH u debelih osoba («13» iz ?) izračunat je drugi indeks, dijeljenjem LVM s visinom (g/m). LVH je definirana kao $\text{LVMI} > 130 \text{ g/m}^2$ (**314**).

LVH je definirana kao debljina $\text{LVPW} > 13 \text{ mm}$ u hipertoničara i povećan LVMI u g/m^2 . LVIDd i debljina IVS-a mjereni su na kraju dijastole (**147**).

*

U svim studijama koje su ispitivale prognostički značaj promjene mase LV, ona je izračunavana prema mjerenjima u M tehnici, pod dvodimenzionalnom kontrolom unutarnjeg promjera LV i debljine stijenke, prema preporukama Američkog društva za ehokardiografiju (ASE) ili Penn konvenciji (23,38). Ove metode su vrednovane mjerenjima dobivenim na nekroskopskim ispitivanjima. Vrijednosti dobivene uporabom različitih formula dale su «nemoguće» rezultate. U 260 normotenzivnih ispitanika i hipertenzivnih bolesnika vrednovana je vjerodostojnost ponavljanih ehokardiografskih mjerenja i čitanje mjerenja u 16 centara. Ova studija je pokazala da promjene LVM od 10-15% mogu imati pravi biološki značaj u pojedinih bolesnika («4» iz 38).

*

Dijagnoza hipertrofične kardiomiopatije izvan konteksta poznate porodične bolesti zahtjeva prisutnost debljine stijenke LV veću od 2 SD nego u normalnih osoba prilagođeno za dob i spol. Dogovorena granica u odraslih osoba je $\geq 1,5$ cm za muškarce i $\geq 1,3$ cm za žene (23-stari, Eur HJ October 2001 str L10 –suppl.).

*

Ehokardiografski parametri, QT interval i QT disperzija ispitivani su bez prekidanja antihipertenzivnih lijekova kao u radu (160).

Postoje još dvije formule za izračunavanje površine tijela koje se rijetko koriste u kardiološkoj literaturi iako su razvijene na većem broju bolesnika. To su Gehanova formula: $BSA = (\text{težina, kg})^{0,51456} \times (\text{visina, cm})^{0,42246} \times 0,02350$ i Mostellerova formula: $BSA = [(\text{visina, cm}) \times (\text{težina, kg}) + 3600]^{0,5}$ Ako se primijene različite formule za izračunavanje površine tijela i indeksira masa LV mogu nastati značajne razlike u suglasnosti (331).

Koncentričnim remodeliranjem LV definirana je RWT (CWT/LVIDd, CWT= combined wall thickness = IVST+PWT) $> 45\%$ i LVMI < 125 gm² u muškaraca i < 110

gm² u žena. Bolesnici koji su imali kombiniranu debljinu stijenke (CWT) preko 95% predviđenog intervala za normalne osobe uvrštene su u one s povećanim CWT-om, a osobe sa vrijednostima za LVIDd ispod 95% predviđenog intervala (peta percentila) držalo se da imaju smanjen LVIDd (**326,97**-stari).

Isključili smo osobe s dijagnozom ishemijske bolesti srca zbog njenog neovisnog prognostičkog značenja (**28**-stari Eur HJ,Febr.2002. str 315,**314**).

		Tip LVH (br. pacijenata)				Ukupno	p
Klasa	Stupanj LVH	Koncentrična	Ekscentrična	Asimetrična			
Klasa Lown I-II	Blaga	29	18	0	47	<0.001	
	Umjerena	39	12	7	58		
	Teška	7	1	4	12		
	Ukupno	75	31	11	117		
Klasa Lown III-V	Blaga	8	12	0	20		
	Umjerena	34	10	3	47		
	Teška	4	1	3	8		
	Ukupno	46	23	6	75		
Ukupno		121	54	17	192		

Postoji statistički značajna povezanost navedenih varijabli. Promatramo li samo klasifikaciju prema Lownu i tip LVH, primjećujemo da se u obje kategorije (Lown I-II i Lown III-V) koncentrična, ekscentrična i asimetrična javljaju u približno istim omjerima učestalosti (približno 7:3:1).

Test opterećenja mogao se učiniti u 125 bolesnika (65%). Ostali nisu bili sposobni zbog fizičkih razloga ili previsokog tlaka prije testa.

Žene su imale značajno viši **sistolički krvni tlak**, a iz toga slijedi da je i srednji tlak i tlak pulsa bio viši nego u muškaraca, naših ispitanika.

Nalaz na mrežnici oka stupnjevan je prema Keith-Wagener-Barker klasifikaciji (36,334) hipertenzivne i aterosklerotske retinopatije (normalan nalaz i stupanj I,II,III i IV). Patološki nalaz na **mrežnici oka** imalo je 84% ispitanika. Monizzi i sur. našli su 65% patoloških nalaza (334), ali su njihovi ispitanici imali prvi stupanj arterijske hipertenzije. Također su dobili i značajnu pozitivnu korelaciju između vaskularnih promjena na mrežnici i porasta LVM što sugerira istovremeno remodeliranje tih dviju struktura. Shigematsu i sur. (237) su pokazali da bolesnici s koncentričnim tipom LVH imaju najizraženiju hipertenzivnu retinopatiju. Mi nismo dokazali povezanost promjena na retini sa stupnjem i tipom LVH.

Stupanj LVH je rastao upravo proporcionalno s **površinom tijela** kod muškaraca, a obrnuto kod žena. Promatrano za cijelu skupinu ispitanika nije bilo statistički značajne povezanosti kao ni u radu Palmieria i sur. (325) koji su promatrali LVM prema BSA i debljini. Čak su dobili nešto manju prevalenciju LVH u jako debeli osoba promatrano prema normalno uhranjenim.

Krivulje za muškarce i žene u našem radu su gotovo sasvim usporedne što govori o dobrom odabiru ispitanika. Kako tumačiti značajno viši sistolički tlak u žena nego u muškaraca? Žene su bile značajno starije od muškaraca pa su i stijenke njihovih arterija rigidnije. Imale su značajno viši kolesterol, a fizički su bile manje aktivne. U norveškoj studiji (16) na 2794 ispitanika muškarci su imali prosječno viši sistolički krvni tlak od žena, ali je ispitivana populacija bila značano mlađa (prosjek 59 godina).

Za skupinu žena ovaj put p je bio daleko od statističke značajnosti (p=0,146). Promatrano prema spolovima u žena je dobivena blago negativna korelacija.

ZAKLJUČCI

10. U ispitivanoj skupini bolesnika s LVH su povišen kolesterol, debljina i nedostatak fizičke aktivnosti značajno češći čimbenici CV rizika. **Oni su značajno češći u žena.**
11. **Žene s LVH imaju značajno viši sistolički tlak, srednji arterijski tlak i tlak pulsa.**
12. **Nema razlike u trajanju HT s obzirom na stupanj i tip LVH.**
13. **Velika većina bolesnika (84%) s LVH ima patološki nalaz na mrežnici oka (55% blagog stupnja).**
14. Bolesnici s LVH često imaju AF i SPT (njih 12%).
15. Prosječni QT i QTc interval te QT disperzija su unutar normalnih vrijednosti za cijelu ispitanu skupinu.
16. Tijekom testa opterećenja često se javljaju složene ventrikulske aritmije i VT (u **15%** bolesnika).
17. 12% bolesnika s LVH ima VT pri Holter monitoringu. Značajno češće imaju SPB od VPB.
18. **Najčešća je koncentrična LVH (64%), zatim ekscentrična (27%) pa asimetrična (9%).**
19. Koncentrična i asimetrična LVH su najčešće umjerenog stupnja, a ekscentrična blagog stupnja. Teška LVH se nalazi u 10% bolesnika.
20. Ekscentrična LVH je češća u muškaraca.
21. **Pojavnost složenih ventrikulskih aritmija (Lown stupanj III-V), kao i jednostavnih (Lown stupanj I-II), češća je kod koncentrične LVH.**

22. **Učestalost ventrikulskih aritmija korelira sa stupnjem LVH** (značajno za VPB kod koncentrične LVH, a ima tendenciju rasta za VPB i VT kod ekscentričnog i asimetričnog tipa).
23. **Incidencija SPB je značajno veća kod koncentrične i ekscentrične LVH u odnosu na asimetrični tip** **Kod muškaraca s koncentričnom LVH učestalost SPB korelira sa stupnjem LVH.** Nema korelacije između učestalosti supraventrikulskih aritmija stupnja LVH.
24. **Stupanj LVH korelira s BSA u muškaraca.**
25. **Sistolički tlak** ne utječe značajno na stupanj i tip LVH, ipak on **blago raste sa stupnjem LVH. I tlak pulsa korelira sa stupnjem LVH** (ne značajno), **ali je značajno veći u bolesnika s koncentričnom LVH.**
26. **Ekscentrična LVH daje u muškaraca značajno veće vrijednosti QT intervala.** Za QTc interval i QT disperziju veće su vrijednosti kod teške koncentrične i ekscentrične LVH, ali bez statističke značajnosti.. **U muškaraca se duljina QTc intervala povećava sa stupnjem LVH (blizu statističke značajnosti). Značajno je veća QT disperzija u muškaraca s teškom LVH.**
27. Duljina QT intervala značajno je veća u kategoriji složenih ventrikulskih aritmija (Lown III-V) nego u kategoriji jednostavnih ventrikulskih aritmija. QTc interval također ima istu tendenciju ali ne značajnu.
28. Pojedine varijable tlaka nemaju utjecaj na učestalost ventrikulskih aritmija.
29. ISHT ne nosi povećani rizik za ventrikulske aritmije u odnosu na bolesnike bez ISHT.
30. **Postoji značajna pozitivna povezanost BMI i BSA s LVM, ali ne i s LVMI.**
31. **Stupanj LVH značajno pozitivno korelira s LVMI.**

32. Ne postoji korelacija između LVMI i učestalosti ventrikulskih aritmija, ali **postoji blaga tendencija porsata do vrijednosti LVMI od 180 g/m².**

4.12. Povezanost tlakova s masom lijeve klijetke i relativnom debljinom stijenke

Tablica 23. Korelacijski koeficijenti za povezanost tlakova s masom lijeve klijetke i relativnom debljinom stijenke.

	LVM			RWT		
	M	Ž	svi	M	Ž	svi
Sistolički tlak	0,21	0,14	0,05	-0,13	0,01	0,02
Dijastolički tlak	0,23	0,15	0,13	-0,06	0,07	0,06
Tlak pulsa	0,16	0,13	0,03	-0,14	-0,05	-0,03

LVM (engl. "left ventricular mass") = masa lijeve klijetke, RWT (engl. "relative wall thickness") = relativna debljina stijenke.

Analiza korelacija među navedenim varijablama pokazuje da je prisutna značajna pozitivna korelacija samo između dijastoličkog tlaka i LVM u muškaraca (tablica 23, $r=0,23$, slaba pozitivna korelacija, s razinom statističke značajnosti $p=0,048$).

Povezanost pojedinih komponenti **tlaka s LVM i RWT** nije dobivena. Jedini izuzetak je pozitivan utjecaj dijastoličkog tlaka na LVM kod muškaraca ($r=0.23$), ali je i ta značajnost slaba. Stoga se može zaključiti da pojedine komponente tlaka promatrano svaka za sebe ne utječu značajno na LVM.

Tablica 24. Povezanost mase lijeve klijetke i učestalosti ventrikulskih aritmija.

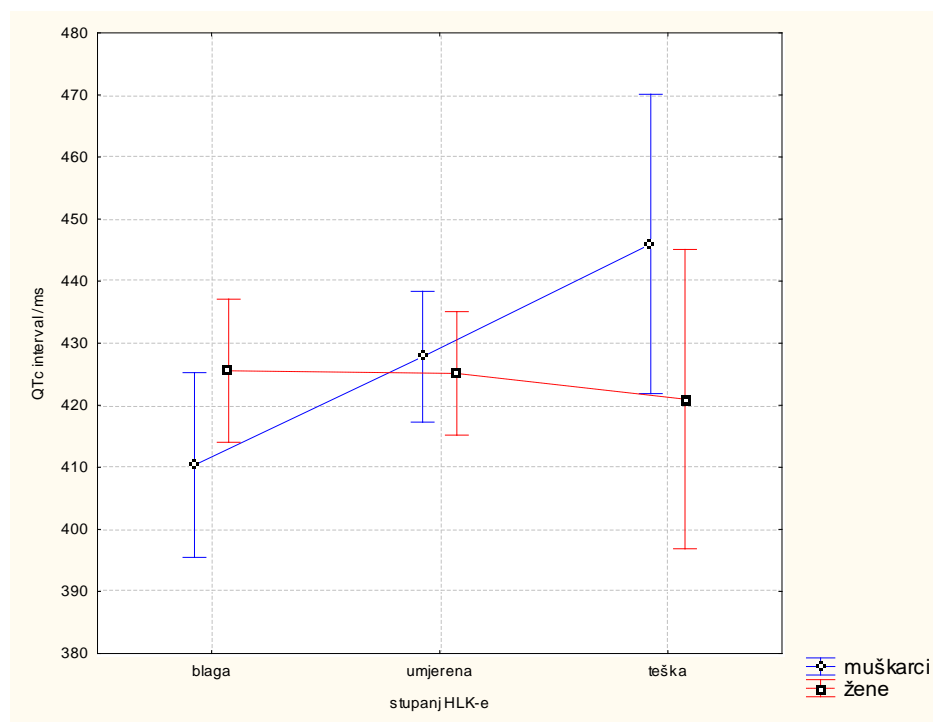
LVMI / g/m ²	Stupanj prema Lownu		Ukupno	p
	I-II	III-V		
<134	15	4	19	0,561
<160	24	22	46	
<180	27	18	45	
<200	14	9	23	
≥200	24	14	38	
Ukupno	104	67	171	

LVMI (engl. "left ventricular mass index") = indeks mase lijeve klijetke

Analiza ove kontingencijske tablice pokazuje da nema povezanosti LVMI i učestalosti ventrikulskih aritmija.

33. Prosječni QT i QTc interval te QT disperzija su unutar normalnih vrijednosti za cijelu ispitanu skupinu.
34. Ekscentrična LVH je češća u muškaraca.
35. Ne postoji korelacija između BMI ili BSA s jedne strane i LVMI s druge strane.

Uočeno je da se u muškaraca duljina QTc intervala povećava sa stupnjem LVH (razlika blizu statističke značajnosti, slika 7).



$p=0,081$

LVH (engl. "left ventricular hypertrophy") = hipertrofija lijeve klijetke.

Slika 7. QTc interval u bolesnika s pojedinim stupnjem hipertrofije lijeve klijetke.

Prikazane su srednje vrijednosti i 95% intervali pouzdanosti.

4.12. Povezanost tlakova s masom lijeve klijetke i relativnom debljinom stijenke

Tablica 23. Korelacijski koeficijenti za povezanost tlakova s masom lijeve klijetke i relativnom debljinom stijenke.

	LVM			RWT		
	M	Ž	svi	M	Ž	svi
Sistolički tlak	0,21	0,14	0,05	-0,13	0,01	0,02

Dijastolički tlak	0,23	0,15	0,13	-0,06	0,07	0,06
Tlak pulsa	0,16	0,13	0,03	-0,14	-0,05	-0,03

LVM (engl. "left ventricular mass") = masa lijeve klijetke, RWT (engl. "relative wall thickness") = relativna debljina stijenke.

Analiza korelacija među navedenim varijablama pokazuje da je prisutna značajna pozitivna korelacija samo između dijastoličkog tlaka i LVM u muškaraca (tablica 23, $r=0,23$, slaba pozitivna korelacija, s razinom statističke značajnosti $p=0,048$).

Tablica 24. Povezanost mase lijeve klijetke i učestalosti ventrikularnih aritmija.

LVMI / g/m^2	Stupanj prema Lownu		Ukupno	<i>p</i>
	I-II	III-V		
<134	15	4	19	0,561
<160	24	22	46	
<180	27	18	45	
<200	14	9	23	
≥ 200	24	14	38	
Ukupno	104	67	171	

LVMI (engl. "left ventricular mass index") = indeks mase lijeve klijetke

POPIS SKRAĆENICA

ACE	= angiotenzin konvertirajući enzim
AF	= fibrilacija atrija
ANP	= atrijalni natriuretski peptid
AT II	= angiotenzin II
ATP	= adenzin trifosfat
ATP-aza	= adenzin trifosfataza
BMI	= indeks tjelesne mase
BSA	= površina tijela
cGMP	= ciklički gvanozin monofosfat
CV	= kardiovaskularni
ECG	= elektrokardiogram
EF	= istisna frakcija
ESC	= Europsko kardiološko društvo
ESH	= Europsko društvo za hipertenziju
FDA	= Američki ured za hranu i lijekove
FS	= frakcionirano skraćnje
HCMP	= hipertenzivna kardiomiopatija
HR	= frekvencija srca
HT	= hipertenzija
ISH	= Međunarodno društvo za hipertenziju
ISHT	= izolirana sistolička hipertenzija
IVS	= interventrikularni septum

JNC = Nacionalni odbor za sprječavanje, otkrivanje, procjenu i liječenje visokog arterijskog tlaka Sjedinjenih Američkih Država

L-NAME= N-nitro-L-arginin metil ester

LA = lijeva pretkljetka

LV = lijeva kljetka

LVH = hipertrofija lijeve kljetke

LVIDd = promjer lijeve kljetke u dijastoli

LVISd = promjer lijeve kljetke u sistoli

LVM = masa lijeve kljetke

LVMI = indeks mase lijeve kljetke

LVPW = stražnja stijenka lijeve kljetke

Mg = magnezij

mRNA = glasnička ribonukleinska kiselina

NO = dušični oksid

RAAS = renin-angiotenzin-aldosteron sustav

RT3D echo= trodimenzionalna ehokardiografija

RWT = relativna debljina stijenke

SPB = supraventrikularne ekstrasistole

SVPT = supraventrikularna paroksizmalna tahikardija

TGF- β_1 = transformirajući čimbenik rasta- β_1

VPB = ventrikularne ekstrasistole

VPT = ventrikularna paroksizmalna tahikardija

WHO = Svjetska zdravstvena organizacija

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 11. travnja 1954. godine u Somboru. Osnovnu školu i gimnaziju završio sam u Rijeci. 1972. godine upisao sam Medicinski fakultet u Rijeci i kao vrlo dobar student diplomirao 1978. godine. Tijekom studija bio sam član Znanstveno nastavničkog vijeća, demonstrator na Zavodu za mikrobiologiju, išao na međunarodne razmjene studenata i svojim radovima sudjelovao na studentskim kongresima.

Vojni rok služio sam u sanitetskoj časničkoj školi i Vojno Medicinskoj Akademiji. Po završetku pripravničkog staža radio sam u Hitnoj medicinskoj pomoći u Puli, gdje sam kraće vrijeme bio vršitelj dužnosti ravnatelja.

1980. godine zaposlio sam se u Djelatnosti za bolesti srca i krvnih žila u Domu zdravlja Rijeka gdje i danas radim. Završio sam poslijediplomski studij iz kliničke patofiziologije. Magistarski rad na temu korelacije ergometrijskog testiranja i razine HDL-kolesterola u serumu obranio sam 1987.godine, a specijalistički ispit iz interne medicine položio 1989. godine. Tijekom specijalizacije više godina sam predavao u Srednjoj medicinskoj školi u Rijeci. Nekoliko godina sam držao vježbe za studente medicine u okviru medicine rada.

Sve ratne godine odlazio sam povremeno na ratište i kao dragovoljac dobio Spomenicu domovinskog rata. Još i danas surađujem s Novačkom komisijom. Nekoliko godina sam bio rukovoditelj Polikliničko konzilijarne zaštite i predsjednik stručnog vijeća Doma zdravlja Rijeka. Sada sam član stručnog vijeća kao predstavnik zakupaca.

1993. godine završio sam poslijediplomski tečaj iz kliničke ultrazvučne dijagnostike, a 2004. godine iz ultrazvučne i doplerske dijagnostike bolesti srca. Koautor sam jednog članka iz područja medicine rada, prvi autor članka objavljenog u jednom CC časopisu i članka prihvaćenog za poster prezentaciju na Europskom kardiološkom kongresu u Minhenu 2008.g.