

RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ\*

**Hipertansif Hastalarda Olmesartan'ın Sol Ventrikül Hipertrofisi Üzerine Etkisi**

**Effect of Olmesartan on Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients**

Selim Kul<sup>1</sup>, Ramazan Akdemir<sup>2</sup>, Sinan Şahin<sup>1</sup>, Ali Rıza Akyüz<sup>1</sup>, Turhan Turan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji A.D, Sakarya, Türkiye

ORCID

Selim KUL: <https://orcid.org/0000-0001-8329-4603>

Ramazan Akdemir: <https://orcid.org/0000-0002-2262-3087>

Sinan Şahin: <https://orcid.org/0000-0002-3687-0580>

Ali Rıza Akyüz: <https://orcid.org/0000-0003-3327-7850>

Turhan Turan: <https://orcid.org/0000-0002-7872-2236>

\*Corresponding Author: Selim Kul,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

Telephone: 05326741632

Email: selimkul@gmail.com

**\*14. Uluslararası Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisinde yenilikler kongresinde sözlü sunum olarak sunulmuştur.**

**Özet**

**Amaç:** Antihipertansif tedavi ile sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gerilemesi saptanması kardiyovasküler hastalık riskinde azalma ile ilişkilidir. Angiotensin reseptör blokerleri (ARB) hipertansiyona bağlı SVH' ni geriletmede etkili ajanlardır. Biz çalışmamızda olmesartan'ın SVH üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

**Metod:** Çalışmamıza SVH olan hipertansif hastaları dahil ettik. Çalışmaya 16 olmesartan 20 mgr/gün ve 16 atenolol 50 mgr/gün alan hasta dahil

edildi. Ekokardiyografi tüm hastalara başlangıçta, 1. ve 6. ayda uygulandı. Sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ) Devereux formülü ile hesaplandı.

**Bulgular:** Olmesartan grubunda başlangıç SVKİ 127,7 ± 21,8 gr/m<sup>2</sup>, birinci ayda 124,2 ± 19,7 gr/m<sup>2</sup> ve altıncı ayda 107,3 ± 17,2 gr/m<sup>2</sup> olarak bulundu. Atenolol grubunda başlangıç SVKİ 128,7 ± 24,2 gr/m<sup>2</sup>, birinci ayda 128,3 ± 24,2 gr/m<sup>2</sup> ve altıncı ayda 123,1 ± 22,7 gr/m<sup>2</sup> olarak bulundu. Her iki grup SVKİ değerleri arasında başlangıçta anlamlı fark yoktu. 1. aydaki iki grup SVKİ' i değerleri arasında

anlamli fark saptanmadı. 6. aydaki SVKİ arasında olmesartan lehine istatistiksel olarak anlamli fark tespit edildi (  $p=0,034$ ).

**Sonuç:** İki grup arasında SVKİ'leri 6.ay sonunda olmesartan alan grupta anlamli olarak daha fazla geriledi. Olmesartan grubundaki SVKİ deki

azalmanın kan basıncı düşürmesinin yanında ARB'lerin moleküler etkisi olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertansiyon, Sol ventrikül hipertrofisi, Sol ventrikül kütle indeksi, olmesartan, atenolol

## Abstract

**Objective:** Detection of left ventricular hypertrophy (LVH) regression with antihypertensive treatment in hypertensive patients is associated with decreased risk of cardiovascular disease. Angiotensin receptor blockers (ARBs) reduces left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. In this study, we aimed to investigate the effect of olmesartan on LVH in hypertensive patients.

**Method:** In this study we enrolled hypertensive patients whom have LVH. 16 patients received olmesartan 20 mgr/day and 16 patients received atenolol 50 mgr/day. Echocardiography was performed at the beginning and in the first and sixth month. Left ventricular mass index (LVMI) were calculated using Devereux Formula.

**Results:** In the olmesartan group, initial left ventricular mass index (LVMI) was  $127.7 \pm 21.8$  g / m<sup>2</sup>,  $124.2 \pm 19.7$  g / m<sup>2</sup> in the first month and  $107.3 \pm 17.2$  g / m<sup>2</sup> in the sixth month. The initial LVMI in the atenolol group was  $128.7 \pm 24.2$  g / m<sup>2</sup>,  $128.3 \pm 24.2$  g / m<sup>2</sup> in the first month and  $123.1 \pm 22.7$  g / m<sup>2</sup> in the sixth month. There was no significant difference between LVMI in both groups at baseline and at 1 month. LVMI regressed more in the group receiving olmesartan in the sixth month (  $p=0,034$ ).

**Conclusion:** LVMI regressed significantly in the group receiving olmesartan at the end of the 6th month. The decrease in LVMI in Olmesartan group suggests that ARBs have molecular effect besides blood pressure decrease.

**Key Words:** Hypertension, Left ventricle hypertrophy, Left ventricle mass index, olmesartan, atenolol

## Giriş

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) hipertansif hastalarda görülen hedef organ hasarının çok sık görülen bir formudur (1). Hipertansif hastalarda SVH varlığı artmış konjestif kalp yetersizliği, ani kardiyak ölüm, anjina pectoris veya akut myokard infarktüsü ile ilişkilidir (2). Antihipertansif tedavi ile SVH gerilemesi saptanması kardiyovasküler hastalık riskinde azalma ile ilişkilidir (3-9).

Sol ventrikül hipertrofisinde gerilemenin bazı ilaç gruplarında daha fazla olduğu bilinmektedir. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAS) reseptör inhibitörleri SVH'ni



azaltmakta etkili ajanlardır (10-13). Beta blokerlerin ise bu etkisi RAS blokerlerine göre daha azdır (15). Olmesartan'ın SVH üzerine etkisi ise henüz çalışılmamıştır. Olmesartanın diğer anjiyotensin reseptör blokerlerinden farkı anjiyotensin 1 reseptörüne sıkı ve uzun süre bağlı kalmasıdır (14). Çalışmamızın amacı olmesartanın hipertansif hastalarda SVH üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

#### **Method:**

#### **Hastalar:**

Bu prospektif, randomize çalışmaya, esansiyel hipertansiyon tanısı konmuş, transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi saptanan (erkeklerde SVKİ > 131 gr/m<sup>2</sup> ve kadınlarda >100 gr/m<sup>2</sup>) ve herhangi bir antihipertansif tedavi almayan toplam 32 hasta dahil edildi. Sekonder hipertansiyonu olan hastalar, orta-ileri kalp kapak hastalığı ve protez kalp kapağı olanlar, koroner arter hastalığı öyküsü olanlar, geçirilmiş geçici iskemik atak veya serebrovasküler hastalığı olanlar, periferik arter hastalığı olanlar, konjenital kalp hastalığı olanlar, diabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliği olanlar ile verilen antihipertansif tedavi ile kan basıncı regülasyonu sağlanamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Takip edilen tüm prosedürler, insan deneyleri (kurumsal ve ulusal) konusundaki sorumlu komitenin etik standartlarına ve 2000 yılında revize edildiği üzere 1975 tarihli Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirildi. Bilgilendirilmiş onamlar tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı olarak alınmıştır. Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından çalışma onaylanmıştır.

#### **Çalışma dizaynı ve protokolü**

Hastalar 20 mg / gün olmesartan ve 50 mg / gün atenolol almak üzere iki gruba randomize edildi ve 6 ay boyunca takip edildi. Çalışmaya alındıktan sonra Atenolol 50 mgr yada olmesartan 20 mgr ile kan basıncı regüle olmayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma 32 hastayla (olmesartan grubu, n = 16, 8 kadın, ortalama yaş 58.6 yıl) (atenolol grubu, n = 16, 9 kadın, ortalama yaş 63.6 yıl) tamamlandı. İlaçlar hastalar tarafından iyi tolere edildi ve hiçbir yan etki gözlenmedi. Çalışmaya başlamadan önce tüm hastalara tuz tüketimini azaltma, kilo verilmesi, düzenli fiziksel egzersiz yapma ve lif açısından zengin bir diyet (sebze ve



meyve), doymuş yağ ve toplam lipit bakımından düşük beslenme gibi yaşam tarzı değişiklikleri bildirildi. Ayrıca ek olarak bu değişiklikler hakkında öğretici broşürler verildi.

### ***Kan Basıncı Ölçümü***

Hastaların klinik ve demografik değerlendirmeleri, ekokardiyografik ve kan basıncı ölçümleri, sabahları bir odada bir araştırmacı tarafından yapıldı. Kan basıncı ölçümleri klavuzlara uygun şekilde yapıldı. Üç ölçümün ortalaması  $\geq 140/90$  mm/Hg olan hastalar çalışmaya alındı.

### ***Ekokardiyografik değerlendirme:***

Hastalara çalışma öncesi, tedavinin birinci ve altıncı ayında ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Standart ekokardiyografik teknik Esoate My Lab 50 cv ekokardiyografi cihazı (Esaote, Genova, ITALY) ile uygulandı. Ölçümler standart yöntemlere uygun olarak yapıldı ve üç kalp döngüsünün ortalaması olarak rapor edildi. Sol ventrikül (SV) boyutları ve duvar kalınlığı parasternal uzun eksen, ventrikülün uzun eksenine dik olan mitral kapak uçlarının hemen ötesine yerleştirilmiş bir M modu imleci ile elde edildi. Sol ventrikül diyastolik çapı ve endstolik çapı, interventriküler septum kalınlığı ve sol ventrikülün arka duvarı kalınlığı ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Simpson metoduna göre hesaplandı.

### ***Sol Ventrikül Kitle İndeksi Hesaplaması:***

Hastaların sol ventrikül kitleleri ve sol ventrikül kitle indeksi Devereux ve Reichek' in geliştirdiği ekokardiyografik parametrelere dayanan ve yaygın olarak kullanılan formül ile gram olarak belirlendi. Yine hastaların boy ve kiloları alınarak vücut yüzey alanları hesaplandı. Sol ventrikül kitlesi vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kitle indeksleri hesaplandı.  **$SVK (gr) = 0,8 \times (1,04 [ SVDS\checkmark + PDK + IVSk]^3 - [ SVDS\checkmark]^3) + 0,6$**  formülüyle hesaplandı. (SVK: Sol ventrikül kütlesi, IVSk: İnterventriküler septum kalınlığı, SVDç: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, PDK: Posterior duvar kalınlığı, 1,04 : Myocardın özgül ağırlığı, 0,8 : Düzeltme faktörüdür). Sol ventrikül kitle indeksi ( SVKİ) aşağıdaki formülle hesaplanmıştır.  **$SVKİ ( gr/m^2) = SV \text{ kas kitlesi} / VYA$**  ile hesaplandı (SVKİ : Sol ventrikül kitle indeksi, SV: Sol ventrikül, VYA: Vücut yüzey alanı ( m<sup>2</sup> )).

### ***İstatistiksel Analiz***

Bütün veriler SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak değerlendirildi. Parametrik veriler ortalama ve standart sapma, parametrik olmayan veriler ise ortanca ve değişim olarak verildi. Kategorik değişkenler % olarak gösterildi. Tedavi öncesi ve sonrası değişkenlerin karşılaştırılmasında “ Paire Sample T test “ kullanıldı.

### **Bulgular:**

Çalışmaya alınan hastaların başlangıç klinik ve demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. İlaçların ekokardiyografik parametreler üzerindeki etkileri tablo 2’de gösterilmektedir. İki grup başlangıç interventriküler septum kalınlıkları benzerdi. Birinci ayda iki grup arasında fark yokken altıncı ayda olmesartan alan grupta atenolol alan gruba göre interventriküler septum kalınlığı istatistiksel olarak daha azdı (  $p= 0,001$ ). Her iki grup başlangıç posterior duvar kalınlıkları benzerdi. Birinci ayda her iki grup arasında anlamlı fark yokken, altıncı ayda olmesartan alan grupta atenolol alan gruba göre istatistiksel olarak posterior duvar kalınlığı daha azdı ( $p= 0,023$ ).

Olmesartan grubunda başlangıç SVKİ  $127,7 \pm 21,8 \text{ gr/m}^2$ , birinci ayda  $124,2 \pm 19,7 \text{ gr/m}^2$  ve altıncı ayda  $107,3 \pm 17,2 \text{ gr/m}^2$  olarak bulundu. Atenolol grubunda başlangıç SVKİ  $128,7 \pm 24,2 \text{ gr/m}^2$ , birinci ayda  $128,3 \pm 24,2 \text{ gr/m}^2$  ve altıncı ayda  $123,1 \pm 22,7 \text{ gr/m}^2$  olarak belirlendi. Her iki grup SVKİ değerleri arasında başlangıçta anlamlı fark yoktu. 1. aydaki iki grup SVKİ’ i değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. 6. aydaki SVKİ arasında olmesartan lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (  $p= 0,034$ ).

### **Tartışma**

Bu çalışmada, yeni tanı konan HT olanlarda antihipertansif olarak iki farklı ajan olan atenolol ve olmesartan'ın, SVH üzerine olan etkilerini karşılaştırdık. Çalışmamızın sonucunda olmesartan grubunda SVKİ’ de atenolole göre altıncı ayda anlamlı gerileme saptadık.

Yapılan birkaç çalışmada losartanın LVH ve SVKİ geriletliği gösterildi <sup>16-22</sup>. LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction In Hypertension) çalışmasında EKG’lerinde



SVH kanıtı olan hipertansif hastalarda losartan ve atenolol karşılaştırılmıştır. Sonuçta losartan grubunda atenolole göre SVH'de anlamlı olarak daha fazla regresyon saptanmıştır.<sup>23</sup>

Randomize çift kör bir çalışmada SVH olan hipertansif hastalara 80 mg/gün valsartan veya 50 mgr/ gün atenolol 8 aydan fazla verildi. 8 aylık valsartan tedavisi alan ( n= 29) grupta SVH' da önemli gerileme, SV kitle indeksinde 21 gr/m<sup>2</sup> anlamlı azalma sağlandı. Karşılaştırılan atenolol grubunda ( n= 29) 10 gr/m<sup>2</sup> altında azalma oldu. <sup>24</sup> Malmgmist ve arkadaşları SVH olan hipertansif hastalarda irbesartan ve atenolol tedavisini 12 ay boyunca alan hastaları karşılaştırdı.<sup>25</sup> Hastalar irbesartan 150 mgr/gün (n=57), atenolol 50 mgr/gün ( n=58) olmak üzere çift kör randomize edildi. Atenolol grubunda antihipertansif etki ( nabız basıncı olarak) ve SVKİ azalması arasında bir bağlantı olmamasına rağmen, irbesartan grubunda nabız basıncı değişikliği ile SVKİ arasında korelasyon vardı ( p=.0007). Böylece iki tedavide kan basıncında benzer azalmalar görülse de SVH atenolol tedavisi ile karşılaştırıldığında irbesartan tedavisi ile daha büyük ölçüde geriledi.

Kandesartan ile yapılan bir çalışma esansiyel hipertansif hastalarda SV kitle indeksindeki tedavi etkisini açıkladı. 10 hasta 8 ile 12 hafta boyunca 2 ile 8 mgr kandesartan cilexetil aldı ve SV kitle indeksinde çalışmanın sonunda önemli bir azalma olduğunu kaydetti ( MRI; p= 0,484; elektrokardiyografi: p=0,316). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kandesartanın kardiyak hipertrofiyi geriletmede önemli olduğu ileri sürüldü.<sup>26</sup>

Bizim çalışmamızda olmesartan 20 mgr/gün alan 16 hasta ve atenolol 50 mgr/gün alan 16 hasta karşılaştırıldı. Başlangıç SVKİ değerleri iki grupta birbirine yakındı. İki grup arasında birinci ayda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ve tedavinin altıncı ayında olmesartan alan hastaların SVKİ 107,3 ± 17,2 idi. Atenolol grubunda ise 123,1 ± 22,7 olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,034) ve losartan, valsartan ve kandesartan ile yapılan diğer çalışmaları destekler nitelikteydi. Olmesartan ile saptanan SVKİ'deki 6. Aydaki anlamlı fark septum ve posterior duvar kalınlığındaki gerilemede de saptandı. Olmesartan ile atenolole kıyasla altıncı aydaki septum ve arka duvar kalınlığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ve diğer ARB ile yapılan çalışmaları desteklemekteydi.

ARB'lerin sol ventrikül hipertrosini geriletici etkisinin antihipertansif etkilerinden bağımsız olduğu artık bilinmektedir. SVH patogenezinde çeşitli faktörler rol almaktadır. Bizim çalışmamızda olmesartanın, atenoloden SVH geriletici etkisinin fazla olmasının nedeni muhtemelen anjiotensin II' nin SVH patogenezindeki rolüyle açıklanabilir. Anjiotensin II, aldosteron salınımına ve aldesteron da sodyum tutulumuna neden olarak hipertansiyon



patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Ayrıca yine anjiotensin II fibroblast proliferasyonu ve oluşturduğu oksijen radikalleriyle damar zedelenmesinde rol alır. Anjiotensin II uyardığı büyüme faktörleri aracılığıyla SVH ve ateroskleroz patogenezinde önemli role sahiptir. Anjiotensin II' nin SVH patogenezindeki bu rolünü düşünecek olursak ACE ve ARB' lerle kan basıncından bağımsız SVH gerilemesinde etkin olmaları beklenen bir etkidir. Bu etki muhtemelen grup etkisidir ve yapılan çalışmalarda valsartan, irbesartan ve kandesartan ile de izlenmiştir. Bizim çalışmamızda 6. aydaki sol ventrikül duvar kalınlıkları ve SVKİ' deki olmesartan lehine olan gerileme bu bilgileri destekler niteliktedir. Çalışmamızda olmesartanın diğer ARB ler gibi LVH ve SVKİ geriletmediği gösterildi.

### **Sonuç**

SVH saptanan hipertansif hastalarda olmesartan ile atenolol karşılaştırdığımız çalışmamızın sonucunda; olmesartan alan grupta tedavinin 6. ayındaki septum ve posterior duvar kalınlığı atenolol grubuna göre daha fazla geriledi. İki grup arasında SVKİ'leri 6.ay sonunda olmesartan alan grupta anlamlı olarak daha fazla geriledi. Olmesartan grubundaki SVKİ deki azalmanın kan basıncı düşürmesinin yanında ARB' lerin moleküler etkisi olduğunu düşündürmektedir.

**Tablo 1:** Hastaların başlangıç özellikleri

<b>Değişkenler</b>	<b>Olmesartan n= 16</b>	<b>Atenolol n= 16</b>	<b>P</b>
Yaş	58,6 ± 8,3	63,6 ± 9,6	0,067
Erkek n, %	8	7	0,723
Sistolik Kan basıncı	162,6 ± 12,4	161,8 ± 15,1	0,87
Diastolik Kan basıncı	98,6 ± 10,4	91,9 ± 7,9	0,047
SVEF	% 61,2 ± 2,9	% 60,8 ± 5,0	0,72
IVSK	14,6 ± 1,8	14,4 ± 1,1	0,72
PDK	14,5 ± 1,9	14,0 ± 0,9	0,31
SVK	250,7 ± 50,2	242,5 ± 50,2	0,64
SVKİ	127,7 ± 21,8	128,7 ± 24,2	0,93

SVEF; Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, IVSK; İnterventriküler septum kalınlığı, PDK; Posterior duvar kalınlığı, SVK; Sol ventrikül kitlesi,SVKİ; Sol ventrikül kitle indexi



**Tablo 2:** Tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametreler

Değişkenler	Olmesartan n= 16	Atenolol n= 16	P
IVSK 0.ay	14,6 ± 1,8	14,4 ± 1,1	0,72
IVSK 1. ay	14,3 ± 1,8	14,3 ± 1,1	0,89
IVSK 6.ay	13,0 ± 1,6	14,0 ± 1,1	<b>&lt;0,001</b>
PDK 0,ay	14,5 ± 1,9	14,0 ± 0,9	0,31
PDK 1. ay	14,3 ± 1,6	13,9 ± 0,9	0,44
PDK 6.ay	13,0 ± 1,6	13,6 ± 0,8	<b>0,023</b>
SVK 0.ay	250,7 ± 50,2	242,5 ± 50,2	0,64
SVK 1.ay	244,0 ± 46,2	241,7 ± 50,2	0,89
SVK 6.ay	210,4 ± 40,7	232,0 ± 47,1	0,17
SVKİ 0.ay	127,7 ± 21,8	128,7 ± 24,2	0,93
SVKİ 1.ay	124,2 ± 19,7	128,3 ± 24,2	0,6
SVKİ 6.ay	107,3 ± 17,2	123,1 ± 22,7	<b>0,034</b>
VKİ	28,62 ± 4,14	28,25 ± 4,61	0,811

SVEF; Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, IVSK; İnterventriküler septum kalınlığı, PDK; Posterior duvar kalınlığı, SVK; Sol ventrikül kitlesi,SVKİ; Sol ventrikül kitle indexi

### **Kaynaklar**

1. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
2. 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.
3. Verdecchia P, Schillacci G, Borgioni C et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:48-54.
4. Okin PM, Devereaux RB, Julius J et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol. The LIFE Study. *Circulation* 2003;108:684-90.
5. Okin PM, Devereaux RB, Julius J et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:2343-9.
6. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003;16:895-9.
7. Mathew J, Sleight P, Lonn E et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104:1615-21.
8. Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C et al. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the Cardiovascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004;44:61-6.
9. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
10. Klingbeil AV, 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.
11. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L et al. 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.
12. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol. The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive (LIFE) Study. *Circulation* 2004;110:1456-62.
13. Malmqvist K, Kahan T, Edner M et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001;19:1167-76.
14. Verdecchia P, Angeli F, Achilli P, Castellani C, Beroccatelli A, Gattobigio R, et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future event or mediator of events? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:329-34.
15. Redon J, Fabia MJ. Efficacy in angiotensin receptor blockade: a comparative review of data with olmesartan. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2009;10(3):147-56.



16. Lukman LF, Berk LS, Tan LG, Tan SA: Losartan regresses left Ventricular hypertrophy and improves ejection fraction in hypertensive diabetic patients. *Chest* 1996;110(suppl):109S.
17. Bignotti M, Ameti L, Barberi D, et al: Effects of chronic treatment With the angiotensin II antagonist losartan on leftventricular anatomy and function and microalbuminuria in hypertensives(abst). *J Hypertens* 1997;15(suppl4):S128.
18. Paraskeupoulou E, Serpentis I, Stud M, Tsingkas D: The effect of Antihypertensive treatment with an antagonist of angiotensin II on the Structural characteristics of the leftventricle(abst).
19. Himmelmann A, Svensson A, Dahlof B, Bergbrant A, Hansson L: Losartan in essential hypertension: effects on blood pressure and left Ventricular mass. *High Blood Press* 1995;4:242–248.
20. Villatico-Campbell S, Rizzo V, DiMaio F, et al: Antihypertensive Therapy with losartan and fosinopril: efficacy in leftventricular Hypertrophy regression (abst). *Am J Hypertens* 1998;11:125A.
21. Tedesco MA, Ratti G, Aquino D, et al: The effectiveness and Tolerability of losartan and effect on leftventricular mass in patients With essential hypertension. *Cardiologia* 1998;43:53–59.
22. Tedesco MA, Ratti G, Aquino D, et al: Effects of losartan on Hypertension and leftventricular mass: a long-term study. *J Hum Hypertens* 1998;12:505–510.
23. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
24. Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N : Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998;98:2037–2042.
25. Malmqvist K, Edner M, Kahan T, Nys M, Triscari J, Osbakken MO: Correlation of left ventricular hypertrophy and pulse pressure after 48 weeks of therapy with irbesartan and atenolol. *Circulation* 1998; 98(suppl I):I-2914–I-2915.
26. Mitsunami K, Inoue S, Maeda K, et al: Three-month effects of Candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist, on left ventricular mass and hemodynamics in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:469–474.