

Hipertensão Arterial e Arritmias Ventriculares Complexas. Evolução Após Tratamento de Longo Prazo da Pressão Arterial

Clovis de Carvalho Frimm, César Gruppi, Caio Medeiros, Álvaro Vilela de Moraes, Paulo Jorge Moffa, Hélio Bernardes Silva, Giovanni Bellotti, Eduardo Moacir Krieger, Fúlvio Pileggi
São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar o efeito do tratamento anti-hipertensivo de longo prazo sobre a frequência e complexidade de arritmias ventriculares na hipertensão arterial (HA).

Métodos - Foram estudados 23 pacientes, com idade média de 46 anos, 14 do sexo masculino e 11 da raça branca, submetidos a monitorização eletrocardiográfica de 24h e a estudo ecocardiográfico antes e 36 semanas após tratamento da pressão arterial (PA).

Resultados - O tratamento anti-hipertensivo não alterou os níveis de potássio sérico. Observaram-se reduções significativas da PA sistólica de 192 ± 29 mmHg, para 161 ± 25 mmHg e da diastólica de 122 ± 17 mmHg, para 99 ± 16 mmHg. O índice de massa apresentou redução discreta, porém significativa, de 211 ± 75 g/m² para 191 ± 70 g/m² e a porcentagem de encurtamento dos diâmetros de ventrículo esquerdo aumentou de $26 \pm 9\%$ para $30 \pm 9\%$, enquanto o esforço sistólico final não foi alterado (antes 258 ± 94 10³ dyn/cm², após 255 ± 101 10³ dyn/cm²). No grupo como um todo, a média de extra-sístoles ventriculares por hora (EEVV/h) e os episódios de pares e de taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS) não se modificaram significativamente. Entre 8 pacientes com mais de 30 EEVV/h, 4 apresentaram redução superior a 70%. Já o número de doentes com episódios de TVNS aumentou de 5 para 7 e daqueles com pares, reduziu-se apenas de 10 para 8. Em 7 doentes submetidos a novo estudo após 24 meses de tratamento, não foi observada modificação relevante dos resultados.

Conclusão - O tratamento da HA sem modificação relevante do grau da hipertrofia e da função ventricular esquerda não modifica, também, o comportamento das arritmias ventriculares complexas, apesar da redução importante da PA.

Palavras-chave: hipertensão, arritmia ventricular, terapêutica

Complex Ventricular Arrhythmias and Hypertension. Effects of Long-Term Blood Pressure Treatment

Purpose- To evaluate the effects of long-term antihypertensive treatment in the frequency as well as in the complexity of ventricular arrhythmias in arterial hypertension.

Methods - Twenty three patients, 14 males and 11 whites, with mean age of 46 years, were submitted to 24 hours ambulatory electrocardiographic monitoring and echocardiographic studies before and 9 months after antihypertensive treatment.

Results - There was no significant serum potassium level alteration, but significant reductions of both systolic (from 192 ± 29 mmHg to 161 ± 25 mmHg) and diastolic (from 122 ± 17 mmHg to 99 ± 16 mmHg) blood pressure. Left ventricular percent of fiber shortening significantly increased, even though only from $26 \pm 9\%$ to $30 \pm 9\%$, and end-systolic wall stress did not change at all (before 258 ± 94 10³ dyn/cm², after 255 ± 101 10³ dyn/cm²). Left ventricular mass index showed significant but also a discrete reuction from 211 ± 75 g/m² to 196 ± 70 g/m². Ambulatory electrocardiographic monitoring did not show any significant decrease in neither ventricular ectopic beats nor in couplets. Non-sustained ventricular tachycardia episodes remained unchanged too. Four out of 8 patients with more than 30 ventricular ectopic beats per hour reduced it by more than 70%. On the other hand, the number of patients with couplets was reduced from 10 to 8 whilst those with non-sustained ventricular tachycardia increased from 5 to 7. Furthermore, in 7 patients reevaluated 24 months thereafter results were not expressively dissimilar.

Conclusion - In hypertensive patients with either severe degree of left ventricular hypertrophy or myocardial dysfunction, long-term blood pressure treatment that produce no impressive changes in these abnormalities also do not modify complex ventricular arrhythmias, in spite of a great reduction in the increase blood pressure.

Key-words: hypertension, ventricular arrhythmia, therapeutic

Arq Bras Cardiol, volume 62 (nº 5), 313-317, 1994

do tratamento anti-hipertensivo sobre o comportamento de distúrbios de ritmo cardíaco foi pouco estudado. O aumento de mortalidade de pacientes com alterações eletrocardiográficas discretas, mas compatíveis com o diagnóstico de hipertrofia, observado pelo estudo de intervenção sobre múltiplos fatores de risco, foi atribuído a possível agravamento de arritmias ventriculares induzido por diuréticos⁴. Entretanto, estudos de curto prazo indicam que a redução de pressão arterial (PA) pode, na realidade, contribuir para redução de arritmias^{5,6}.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito do tratamento anti-hipertensivo de longo prazo sobre a frequência e complexidade de arritmias ventriculares na HA.

Métodos

Foram estudados 23 portadores de HA sistêmica, recrutados do ambulatório da unidade de hipertensão do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP. Todos participantes foram voluntários e tiveram ciência dos objetivos e dos métodos empregados. A maior parte deles apresentava graus importantes de hipertrofia ventricular esquerda, sabidamente associados a maior frequência e complexidade de arritmias ventriculares^{7,8}. A idade média foi 46 (variando de 18 a 73) anos. Quatorze eram do sexo masculino e 11 da raça branca.

À admissão, após história clínica e exame físico completo, foram realizados os seguintes exames: radiografia de tórax em posição antero-posterior, eletrocardiograma, hemograma, dosagens séricas de glicose, uréia, creatinina, sódio, potássio, proteínas totais e frações, enzimas hepáticas, reações sorológicas para afastar doença de Chagas e sedimento urinário quantitativo. Uma amostra de 12 doentes foi submetida a estudo cineangiografado. Pacientes em fase acelerada ou maligna de HA, conforme a classificação de Keith e col⁹, ou com sintomas anginosos, palpitações, tonturas, síncope e evidências de doença cardíaca associada, presente ou progressiva, foram excluídos. Nenhum doente foi tratado com digitálicos. O valor máximo admitido para a creatininemia foi 2,0mg/dl.

O nível de PA foi estabelecido a partir da média de 2 valores obtidos em aferições realizadas com intervalo de 7 dias, após um período de pelo menos 2 semanas de suspensão da medicação anti-hipertensiva. Em 6 doentes, com PA diastólica acima de 140mmHg, ou com insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV, a medicação foi mantida. A 1ª fase dos ruidos de Korotkoff foi utilizada para definição da PA sistólica e a 5ª fase para diastólica. Consideraram-se hipertensos todos aqueles com PA diastólica igual ou maior que 90mmHg, sem medicação.

As imagens ecocardiográficas em modo M foram obtidas a partir da orientação de traçados bidimensionais, antes e ao final do tratamento, conforme recomendações

da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁰. O aparelho utilizado foi o Aloka SSD 870, com transdutores de 2,5 e 3,5mHz. A massa de ventrículo esquerdo (VE) foi calculada pela fórmula do cubo¹¹, e o índice de massa obtido por meio de sua divisão pela superfície corpórea dos pacientes¹². A porcentagem de encurtamento dos diâmetros de VE foi utilizada como índice de função sistólica ventricular¹³.

O diagnóstico de hipertrofia foi estabelecido nos pacientes com índice de massa de VE superior a dois desvios-padrão da média calculada conforme o sexo em 18 indivíduos normais sedentários¹⁴ e correspondeu a valores acima de 140g/m² no homem e 118g/m² na mulher. O diagnóstico de hipertrofia ventricular desadaptada foi estabelecido nos doentes com porcentagem de encurtamento dos diâmetros de VE inferior a dois desvios-padrão da média nos normais, correspondendo a valores inferiores a 30%.

Procurando afastar doentes com miocardiopatia dilatada foram excluídos todos aqueles com disfunção sistólica associada a espessura diastólica de septo ou de parede posterior de VE inferior a 10mm. O esforço sistólico final foi utilizado como índice de pós-carga e calculado a partir de fórmula derivada da equação de Timoshenko^{14,15}. A PA sistólica indireta, aferida por ocasião da obtenção dos traçados ecocardiográficos, foi considerada como equivalente à PA sistólica final de VE¹⁶.

A monitorização eletrocardiográfica foi iniciada logo após estudo ecocardiográfico, utilizando-se gravadores da marca Marquete Electronics Inc., Milwaukee, Winsconsin, modulados por amplitude (AM), com dois canais de gravação e com calibração de 1mV correspondendo a 10mm. Os registros foram obtidos por meio das derivações unipolares CM₅ e CM₁. As gravações foram analisadas pelo sistema computadorizado de análise eletrocardiográfica "Marquete Laser".

A média de extra-sístoles ventriculares por hora (EEVV/h) e também número de doentes com pares e com episódios de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) foram comparados antes e após tratamento anti-hipertensivo.

O efeito do tratamento foi também analisado individualmente em pacientes com mais de 30 EEVV/h e foi considerado efetivo quando associado a uma redução maior que 70%¹⁷.

A duração do tratamento anti-hipertensivo foi de 36 semanas. A administração de agentes anti-hipertensivos foi iniciada logo após o término da 1ª monitorização. O ajuste de doses foi realizado com intervalos de 4 semanas, procurando-se manter a PA diastólica abaixo de 90mmHg. O tratamento por etapas foi adotado, utilizando-se o diurético hidroclorotiazida 50mg/dia, como droga de 1ª escolha. Os anti-adrenérgicos metildopa (500 a 1500mg/dia) e propranolol (80 a 320mg/dia) foram associados na 2ª etapa, de acordo com a presença ou não de disfunção ventricular, respectivamente. Na 3ª etapa foram utilizados,

também conforme a presença ou não de disfunção ventricular, respectivamente, captopril (50 a 150mg/dia) e hidralazina (100 a 200mg/dia). Dosagens de potássio sérico foram realizadas a cada 12 semanas, associando-se amilorida 5mg/dia, quando necessário, para manutenção de níveis séricos normais.

As variações contínuas estão expressa no texto por suas médias e respectivos desvios-padrão (média±desvio-padrão). Os testes "t-pareado" e de Wilcoxon foram utilizados para análise dos resultados, quando apropriado¹⁸. O nível de significância adotado de p<0,05.

Resultados

Apenas um dos 12 pacientes submetidos a estudo cineangiocoronariográfico apresentou obstrução de 90% isolada da artéria coronária direita. Na tabela I estão representados os níveis de PA e os dados ecocardiográficos. O índice de massa inicial variou de 102g/m² a 328g/m². Apenas três pacientes não apresentavam hipertrofia ventricular esquerda. A porcentagem de encurtamento dos diâmetros de VE variou de 4,2% a 46%, sendo inferior a 30% em 15 dos 23 doentes estudados.

O tratamento provocou reduções significativas das pressões sistólica e diastólica. O índice de massa e a es-

pressão de parede posterior de VE apresentaram diminuições de pequena monta, embora significativas, associadas a aumento, também discreto, da porcentagem de encurtamento dos diâmetros. Já o esforço sistólico não foi modificado (tab. I). Os níveis de potássio sérico antes e após o tratamento foram de 4,3±0,4mEq/l e de 4,2±0,04mEq/l, respectivamente.

Na tabela II estão representados os dados da monitorização eletrocardiográfica de 24h do grupo como um todo, antes e após tratamento. Não foram observadas reduções significativas do número de EEVV/h, de pares e de episódios de TVNS.

A comparação individualizada de 8 pacientes que apresentavam antes do tratamento mais de 30EEVV/h mostrou diminuição do número de extra-sístoles superior a 70% em 4 e aumentos de 1,26 e 2,52 vezes em 2. Apenas 1 doente com menos de 30 extra-sístoles por hora antes passou a apresentar número superior a este após tratamento (tab. III). A cineangiocoronariografia não demonstrou lesões obstrutivas neste caso particular.

O número de pacientes com mais de 30 EEVV/h foi reduzido de 8 para 6 e daqueles com pares de 10 para 8. Já o número de doentes com episódios de TVNS aumentou de 5 para 7. À exceção de um caso, com elevado número de episódios de taquicardia, reduzido de 188 para 25, nos demais a frequência de episódios (1 a 4) e sua duração (3 a 9 batimentos) não sofreram modificações de mon-

Tabela I - Pressão arterial e dados ecocardiográficos

	PS (mmHg)	PD (mmHg)	EP (mm)	IM (g/m ²)	FS (%)	ESF (10 ³ dyn/cm ²)
pré						
média	192	122	11	211	26	258
dp	29	17	2	75	9	94
Pós	*	*	*	*	*	*
média	161	99	10	191	30	255
dp	25	16	2	70	9	101

PS - pressão arterial sistólica; PD-pressão diastólica; EP-espessura diastólica de parede posterior; IM-índice de massa; FS-porcentagem de encurtamento dos diâmetros de ventrículo esquerdo; ESF-esforço sistólico final; * = p<0,05; ** = P>0,05; dp-desvio-padrão.

Tabela II - Dados da monitorização eletrocardiografia de 24h, antes e após tratamento

	EEVV/h	Pares	TVNS
pré			
média	123	44	9
dp	230	195	38
	*	*	*
pós			
média	59	22	2
dp	112	70	5

EEVV/h-extra-sístole ventriculares por hora; TVNS-taquicardia ventricular não sustentada; * = p>0,05; dp-desvio-

Tabela III - Dados da monitorização eletrocardiografica de pacientes com mais de 30 extra-sístoles ventriculares por hora (EEVV/h).

Caso	Número de EEVV/h		Variação percentual (%)
	pré	Pós	
1	34	1	- 96
2	527	66	- 87
3	873	2	- 99
4	226	22	- 90
5	604	267	- 56
6	180	179	- 1
7	35	88	+ 60
8	276	346	+ 20
9	1	60	+20

Tabela IV - Dados da monitorização eletrocardiográfica de 7 pacientes submetidos a 24 meses de tratamento

Pré	9 meses	24 meses	
EEVV/h			
média	185	32	69
dp	294	60	79
TVNS			
n	3	4	3
Pares			
n	5	5	3

EEVV/h- extra-sístoles ventriculares por hora; TVNS-taquicardia ventricular não-sustentada; dp-desvio-padrão.

ta.

Em 7 doentes, submetidos a novo estudo após 24 meses de tratamento, não foi observada modificação relevante dos resultados (tab. IV). A média de EEVV/h apresentou tendência a redução, sem alteração de monta na frequência de pacientes com pares e com episódios de TVNS.

Discussão

O efeito do tratamento anti-hipertensivo sobre arritmias ventriculares foi pouco estudado. Sideris e col demonstraram que extra-sístoles ventriculares podem estar relacionadas a modificações da PA¹⁹. A administração de metaraminol induziu o aparecimento de extra-sístoles em 12 de um total de 13 pacientes. Em contrapartida, a infusão de nitroprussiato de sódio em outros 11 doentes reduziu o número de extra-sístoles presentes.

O grau de sobrecarga sistólica a que o VE é submetido frente a determinado nível de PA é, provavelmente, um dos mecanismos implicados. Loaldi e col observaram haver relação entre queda de esforço sistólico e redução de arritmias ventriculares, particularmente em casos com disfunção ventricular²⁰.

Estudos posteriores demonstraram que o grau da hipertrofia^{7,8} e a presença de isquemia miocárdica^{21,22} também interferem no automatismo ventricular, mesmo na ausência de lesões ateroscleróticas obstrutivas das artérias coronárias. Deste modo, é possível admitir-se que a capacidade de adaptação cardíaca à sobrecarga sistólica, visando a manutenção de um consumo de oxigênio miocárdico compatível com a normalidade da função ventricular, traduza o estado de vulnerabilidade de fibras miocárdicas ao aumento de excitabilidade. Desde que alterações patológicas associadas ao desenvolvimento de hipertrofia sejam reversíveis pelo tratamento anti-hipertensivo, é de se supor também uma resposta favorável de distúrbios de ritmo cardíaco, eventualmente associados.

No entanto, cabe ressaltar que para se atribuir ao tratamento da PA algum efeito sobre a ocorrência de arritmias ventriculares, deve-se esperar que a redução do número de eventos arritmicos seja maior do que a sua variação espontânea. Por esta razão, além da análise do grupo como um todo, foi estudada também a resposta individual de cada paciente. Embora 50% dos doentes com mais de 30 EEVV/h, apresentassem redução significativa de seu número, houve em contrapartida um aumento expressivo da ocorrência destas arritmias em outros. Naqueles, com menos de 30 EEVV/h, a variabilidade observada foi de tal monta que torna impossível uma comparação adequada²³.

Os resultados do presente estudo demonstram não ter havido efeito consistente do tratamento anti-hipertensivo de longo prazo sobre a ocorrência de arritmias ventriculares complexas. Entretanto, esta afirmação refere-se, particularmente, a pacientes com graus severos de

hipertrofia, muitos dos quais com disfunção ventricular associada, que não apresentaram modificação expressiva após o tratamento. Provavelmente, a ausência de benefício mais expressivo é resultado da manutenção de graus elevados de esforço sistólico²⁰ causada por um remodelamento ventricular insuficiente, a par da redução da PA.

Em hipertensos com graus menos avançados de comprometimento cardíaco, Messerli e col observaram redução significativa de arritmias ventriculares após tratamento com bloqueadores de cálcio. Entretanto, pacientes tratados com hidroclorotiazida não apresentaram os mesmos resultados⁵. O uso de diuréticos para tratamento da HA já foi implicado na gênese de arritmias e relacionado a redução de potássio sérico²⁴. Provavelmente, este fator não interferiu com os resultados obtidos, dada a manutenção de níveis normais de potássio. Existem controvérsias, porém, quanto a participação direta de diuréticos na ausência de alterações eletrolíticas, havendo estudos que observaram aumento de distúrbios de ritmo cardíaco²⁵, enquanto outros não^{26,27}.

Em cardiopatias de natureza diversa já foi demonstrado que inibidores de enzima conversora apresentam um efeito benéfico^{28,29}. Na HA o papel exercido por diferentes medicações anti-hipertensivas é pouco conhecido, limitando-se ao efeito favorável observado com o emprego de sotalol⁶ e de bloqueadores de cálcio⁵. No presente estudo tal aspecto não pôde ser especificamente avaliado, em virtude da gravidade da HA e da conseqüente necessidade de associação na maioria dos doentes de 3 a 4 drogas com diferentes mecanismos de ação. Infelizmente, porém, estes são os pacientes que apresentam maior frequência de arritmias ventriculares complexas e em que, especificamente, já foi demonstrada a presença de substrato para mecanismos de reentrada³⁰.

A nosso ver ainda persistem vários aspectos não esclarecidos quanto aos distúrbios de ritmo cardíaco presentes na HA, tais como os parâmetros envolvidos em sua gênese e sua relação com a sobrevida.

Os resultados obtidos presentemente indicam que o efeito do tratamento da PA sobre o comportamento de arritmias ventriculares em pacientes com HA severa e comprometimento cardíaco avançado não é consistente. Certamente, novos estudos são necessários para a identificação das razões da existência de respostas diversas e também para avaliar o impacto que possam exercer sobre o prognóstico desses pacientes.

Agradecimentos

À Creuza R. Dal Bó e Rita Helena A. Cardoso, pela orientação na análise dos resultados.

Referências

1. Kannel WB, Gordon T, Offut D - Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969; 71: 89-101.
2. Casale PN, Devereux RB, Milner 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.
3. Messerli FH, Ventura HO, Elizard DJ, Dunn FG, Frolich ED - Hypertension and sudden death. Increases ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984; 77: 18-22.
4. Multiple Risk Factor Interventional Trial Research Group. Baseline electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1-15.
5. 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.
6. Clémenty J, Safar M, Vrancea F - Les troubles du rythme cardiaque dans l'hypertension artérielle modérée. Enquête épidémiologique sur 251 cast. Effect du sotalol. *Ann Cardiol Angeiol* 1989; 38: 47-51.
7. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Liao Y - Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1277-82.
8. Galinier M, Fermond B, Lambert V et al - Chez quels hypertendus faut-il rechercher une hyperexcitabilité ventriculaire? *Arch Mal Coeur* 1991; 84: 1047-51.
9. Keith NM, Wagner HP, Barker NW - Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 332-43.
10. Sahn DJ, Demaria A, Kisslo J, Weyman A - The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
11. Devereux RB, Alonzo DR, Lutas EM et al - Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
12. McFarland TM, Alan M, Goldstein S, Pickard SD, Stein PD - Echocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1978; 57: 1 140-4.
13. Fortuin NJ, Hood HP, Craig E - Evaluation of left ventricular function by echocardiography. *Circulation* 1972; 46: 26-35.
14. Frimm CC - Comportamento da estrutura e função do ventrículo esquerdo antes e após o tratamento da hipertensão arterial (Tese de Doutorado). São Paulo. Faculdade de Medicina da USP 1993; 9, 16 e 23p.
15. Timoshenko, Woiniowsky-Kriger - Calculation of ventricular wall stress. In: Ynag FA, Bentivoglio LG, Maranhão V, Galdberg H - *Cardiac Catheterization Data to Hemodynamic Parameters*. 3ª ed. Philadelphia, FA Davis 1985; 391-3.
16. Quinones MA, Mokotoff DM, Winter WL, Miller RR - Noninvasive quantification of left ventricular wall stress. Validation of the method and application to assessment of chronic pressure overload. *Am J Cardiol* 1980; 45: 782-90.
17. Mason JW - For the electrocardiographic study versus electrocardiographic monitoring investigators . A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic-drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993; 329: 445-51.
18. Rosner B - *Fundamentals of Biostatistics*. 2ª ed. Boston, PWS Publishers 1986.
19. Sideris DA, Kontoyannis DA, Michalis L, Andractas A, Mouloupoulos SD - Acute changes in blood pressure as a cause of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 1987; 8: 45-52.
20. Loaldi A, Pepi M, Agostini PG et al - Cardiac rhythm in hypertension assessed through 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring. Effects of loading manipulation with atenolol, verapamil and nifedipine. *Br Heart J* 1983; 50: 118-26.
21. Vogt M, Motz W, Scheler S, Strauer BE - Disorders of coronary microcirculation and arrhythmias in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65: G45-50.
22. Szlachcic J, Tubau JF, O'Kelly B, Ammon S, Daiss K, Massie BM - What is the role of silent coronary artery disease in the genesis of ventricular arrhythmias in men with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 803-8.
23. Shapiro W, Canada WB, Lee G et al Comparison of two methods of analysing frequency of ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 1982; 104: 874-5.
24. Holland OB, Nixon IV, LaVon Khunert RN - Diuretic-induced ventricular ectopic activity. *Am J Med* 1982; 70: 762-8.
25. James MA, Jones JV - Ventricular arrhythmia in newly presenting hypertensive patients compared with a matched normal population. *J Hypert* 1989; 7: 409-15.
26. 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.
27. Pringle SD, Dunn FG, Macfarlane PW, Mckillop JH, Lorimer R, Cobbe SM - Significance of ventricular arrhythmias in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 913-7.
28. Cleland JGF, Dargie HJ, Hodsmann GP et al - Captopril in heart failure. A double blind controlled trial. *Br Heart J* 1984; 52: 530-5.
29. Cleland JGF, Dargie HJ, Ball SG et al - Effects of enalapril in heart failure. A double blind study of effects on exercise performance, renal function, hormones, and metabolic state. *Br Heart J* 1985; 54: 305-12.
30. Vester EG, Khuls S, Ochiuflf-Vester J, Vogt M, Strauer BE - Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13: D70-81.