

Zaburzenia rytmu u osób z nadciśnieniem tętniczym i przerostem mięśnia lewej komory serca — implikacje terapeutyczne

Waldemar Banasiak

Klinika Chorób Wewnętrznych Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Jednym z większych osiągnięć ostatnich lat w postępowaniu z chorymi na nadciśnienie tętnicze jest zwrócenie uwagi, że celem leczenia nie jest tylko skuteczne obniżanie wartości ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowych jak i rozkurczowych, ale także korekta często współistniejących zaburzeń metabolicznych oraz normalizacja budowy i czynności mięśnia sercowego i naczyń.

Konsekwencją nadciśnienia tętniczego jest przerost mięśnia lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*), do którego dochodzi w wyniku oddziaływania wielu czynników, m.in. demograficznych (wiek, płeć, rasa), antropometrycznych (wzrost, masa ciała), endogennych (genetycznych, hemodynamicznych, neurohumoralnych) i egzogennych (nadmierna podaż soli, alkoholu, zmniejszona aktywność fizyczna). Obecność LVH w przebiegu nadciśnienia tętniczego jest odpowiedzialna za zwiększone występowanie zastoinowej niewydolności serca, zawału serca oraz za różnorodne zaburzenia rytmu serca, które w konsekwencji zwiększają 3–5-krotnie częstość występowania nagłego zgonu sercowego [1, 2].

W badaniach epidemiologicznych udowodniono jednoznacznie, że u osób z nadciśnieniem tętniczym i LVH znamienne częściej występują zaburzenia rytmu serca aniżeli u chorych na nadciśnienie tętnicze bez LVH i w porównaniu z grupą kontrolną [1, 2]. Skoro wiemy, że nadciśnieniu tętniczemu współistniejącemu z LVH towarzyszą zaburzenia rytmu, to logiczna wydaje się chęć poznania mechanizmów elektrofizjologicznych odpowiedzialne za ich ujawnianie. Okazuje się jednak, że nie jest to takie proste i jednoznaczne. Wśród możliwych czynników odpowiedzialnych za częstsze występo-

wanie zaburzeń rytmu serca w tej grupie chorych wymienia się czynniki anatomiczne, mechaniczne i czynnościowe. Obecność czynników anatomicznych, tj. powiększenie miocytów, zmiany zwłóknieniowe i martwicze, stwarzają warunki do niejednorodnego szerzenia się procesu depolaryzacji, co z kolei sprzyja występowaniu zjawiska fali nawrotnej [3]. Natomiast głównym czynnikiem mechanicznym jest ostre i przewlekłe rozciągnięcie miokardium, które w konsekwencji może doprowadzić do ujawnienia się zjawiska wzmożonego automatyzmu [4]. Ostatnią grupą czynników odpowiedzialnych za wzmożoną arytmogenność miokardium są czynniki czynnościowe, m.in. wzrost masy mięśnia lewej komory serca i zwiększenie obciążenia hemodynamicznego, ale także zmniejszenie rezerwy wieńcowej i pojawienie się niedokrwienia, zwłaszcza warstwy podwiersdziejowej (ryc. 1) [5, 6].

Adres do korespondencji: Dr Waldemar Banasiak
Klinika Chorób Wewnętrznych
Wojskowy Szpital Kliniczny
53–114 Wrocław, ul. Weigla 5
Nadesłano: 18.11.1998 r. Przyjęto do druku: 08.02.1999 r.

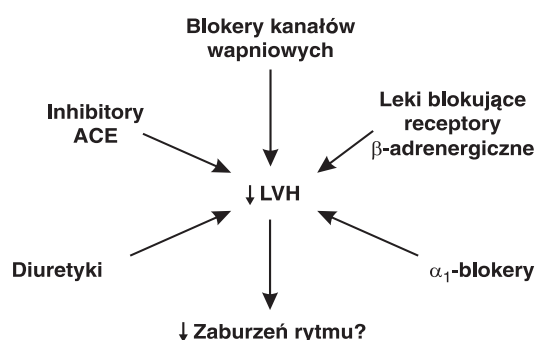
Ryc. 1. Czynniki odpowiedzialne za zaburzenia rytmu u chorych na nadciśnienie tętnicze z przerostem mięśnia lewej komory serca.

Fig. 1. Factors responsible for cardiac arrhythmias in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy.

Kolejnym krokiem, który powinniśmy wykonać jest obiektywne potwierdzenie istnienia zaburzeń rytmu serca w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze z LVH. Nie istnieją żadne specjalne metody diagnostyczne przeznaczone tylko dla osób z nadciśnieniem tętniczym i LVH. Dlatego podstawowym narzędziem diagnostycznym pozostaje nadal standardowy 12-odprowadzeniowy zapis. Na jego podstawie możemy wnioskować o istnieniu LVH, jednakże należy zdawać sobie sprawę, że nie jest to najczulszy sposób jego rozpoznawania, a podstawowym narzędziem diagnostycznym jest badanie echokardiograficzne serca. Jaką wartość posiada standardowy zapis EKG w rozpoznawaniu zaburzeń rytmu serca? Wartość ta jest oczywista, jeżeli uda się zarejestrować zaburzenie rytmu. Jednakże w życiu codziennym nie udaje się tego dokonać zbyt często, co potwierdziły także badania *Framingham* [7]. Wprowadzenie do praktyki klinicznej wielogodzinnej rejestracji EKG metodą Holtera pozwoliło na ujrzenie w innej perspektywie występowania zaburzeń rytmu w różnych patologiach i między innymi u chorych na nadciśnienie tętnicze z LVH [1, 2, 8, 9]. Wśród zaburzeń rytmu rejestrowanych w trakcie 24-godzinnego EKG największe zainteresowanie, z oczywistych względów, wzbudza częstoskurcz komorowy, który rejestruje się u 10–28% badanych z nadciśnieniem tętniczym i LVH [8–10]. Kolejnym krokiem było wprowadzenie rejestracji na żądanie (tzw. *event Holter*), które wykazało, że często istnieje rozbieżność między subiektywnymi odczuciami chorego a rejestrowanymi zaburzeniami rytmu serca, i to zarówno w jedną, jak i w drugą stronę. Wymienione metody rejestracji elektrokardiograficznej pozwalają na rejestrację spontanicznych epizodów zaburzeń rytmu serca. Natomiast rejestracja elektrokardiogramu wysokiego wzmocnienia pozwala wysegregować grupę chorych z obecnymi późnymi potencjałami komorowymi (LP, *late potentials*), wskazującymi na zagrożenie wystąpieniem groźnych arytmii komorowych. Częstość rejestrowanych LP u chorych na nadciśnienie tętnicze wynosi 2–27% i zdecydowanie częściej występuje u osób z nadciśnieniem tętniczym i przerostem ekscentrycznym mięśnia lewej komory [11, 12]. W badaniach Vardas i wsp. okazało się, że obecność LP w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i LVH koreluje istotnie statystycznie częściej z groźnymi komorowymi zaburzeniami rytmu w porównaniu z taką samą grupą chorych, ale bez LP, odpowiednio 58% vs 17% [13]. Ponadto obecność LP w tej grupie chorych dobrze koreluje z wystymulowanym w trakcie badania elektrofizjologicznego częstoskurczem komorowym i niższą frakcją wyrzutową

lewej komory serca [14]. U wybranych chorych na nadciśnienie tętnicze z obecnym LVH można wykonać badania prowokacyjne, tj. stymulację przezprzełykową lewego przedsionka (TEP) lub stymulację endokawitarną serca (EPS). Nie ma wątpliwości, że TEP przeprowadza się w tej grupie chorych, aby ocenić automatyzm węzła zatokowo-przedsionkowego oraz w wypadku występowania napadów arytmii nawrotnych w mechanizmie dwóch dróg w węźle przedsionkowo-komorowym, ukrytej czy jawnej drogi dodatkowej oraz napadowego trzepotania i migotania przedsionków. Oczywiście, tak jak istnieje zgodność autorów co do wartości tej metody w ocenie zaburzeń rytmu w napadowych częstoskurczach nawrotnych, tak brak jednoznacznej opinii w wypadku napadowego migotania i/lub trzepotania przedsionków. Jeżeli wyzwała się jedna z ww. arytmii, która trwa powyżej 30 s i chory odczuwa ją tak jak w chwili, gdy pojawia się ona w sposób spontaniczny, świadczy to o tym, że arytmia taka występuje naprawdę. Takie rozumowanie oparte jest na wynikach badań wskazujących na konieczność istnienia w mięśniu sercowym przedsionków bardzo określonych warunków elektrofizjologicznych, które powodują, że wyzwolona arytmia będzie się utrzymywać. Do badania endokawitarnego lepiej kwalifikować chorych z udokumentowanym elektrokardiograficznie częstoskurczem komorowym, połączonym z utratami przytomności lub bez nich i z obecnymi LP. W literaturze istnieje niewiele prac, które analizowały ten problem, a wynika to z obiektywnych trudności związanych z zebraniem odpowiednio reprezentatywnej grupy chorych, u których istniałyby udokumentowane wskazania do wykonania programowanej stymulacji serca [8, 10, 14, 15]. W badaniach Coste i wsp. [15] częstoskurcz komorowy został sprowokowany w 25%, a w badaniach Bethge i wsp. [10] oraz Pringle i wsp. [8] w 29% przypadków, ale tylko w pojedynczych przypadkach był to utrwalony częstoskurcz komorowy. Ponadto w badaniach Pringle i wsp. nie wykazano związków między wystymulowanym nieutrwalonym częstoskurczem komorowym a epizodami tej arytmii rejestrowanymi podczas 24-godzinnego EKG [8].

Leczenie zaburzeń rytmu serca u chorych z nadciśnieniem tętniczym i LVH to przede wszystkim skuteczne leczenie tego pierwszego schorzenia (ryc. 2). Powyższe stwierdzenie wydaje się logiczne, ponieważ poparte jest obserwacjami wskazującymi, że większość stosowanych leków hipotensyjnych znamienne redukuje LVH [16, 17], co związane jest także ze znaczną redukcją zaburzeń rytmu serca [18–20].



Ryc. 2. Wpływ leków hipotensyjnych na zaburzenia rytmu u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem mięśnia lewej komory serca.

Fig. 2. The influence of antihypertensive therapy on cardiac arrhythmias in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy.

Ważny problem stanowią te mechanizmy działania leków hipotensyjnych, które w konsekwencji mogą doprowadzić do redukcji zaburzeń rytmu serca.

Wydaje się, na podstawie własnych obserwacji, że leki moczopędne, stosowane już wiele lat, ustępują innym lekom hipotensyjnym w monoterapii nadciśnienia tętniczego ze względu na liczne skutki uboczne, mogące się ujawnić u chorych w wyniku ich długotrwałego stosowania. Nie ma dotychczas badań, które w sposób jednoznaczny potwierdzałyby zależność między przyjmowanymi przewlekle lekami moczopędnymi a występującymi zaburzeniami gospodarki lipidowej i nasileniem miażdżycy w tętnicach. Jednakże mając do dyspozycji inne leki hipotensyjne, które nie wykazują tylu niekorzystnych efektów swego działania, chętniej sięgam w mojej praktyce po te właśnie leki. Ponadto wiadomo, że w trakcie stosowania leków moczopędnych dochodzi do zmniejszenia stężenia jonów potasu i magnezu, co może doprowadzić do podwyższenia spoczynkowego potencjału błonowego, wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego i efektywnej refrakcji oraz do wzrostu automatyzmu, a także do zmniejszenia aktywności pompy Na/K ATP-azy, co z kolei zwiększa prawdopodobieństwo ujawnienia się zaburzeń rytmu, które mogą czasami okazać się śmiertelne [21–24]. Czy rzeczywiście musi dochodzić do tak niekorzystnej konstelacji zjawisk, doprowadzających podczas terapii lekami moczopędnymi do zaburzeń rytmu serca, czasami śmiertelnych? Wydaje się, że przewagę nad tymi niekorzystnymi zjawiskami ma jednak działanie doprowadzające do redukcji LVH, które *per se* ostatecznie decyduje o korzystnym działaniu tych leków,

potwierdzonym w badaniach epidemiologicznych. Na poparcie tego stwierdzenia mogą służyć obserwacje Papademetriou, który wykazał w prospektywnej obserwacji, że leki moczopędne nie zwiększają częstości występowania groźnych komorowych zaburzeń rytmu, i to zarówno w grupie chorych z LVH, jak i bez, w spoczynku oraz podczas wysiłku i po jego zakończeniu [26]. Ponadto jego zdaniem korekta hipokaliemii spowodowanej leczeniem moczopędnym, poprzez jego suplementację, nie wpływała na częstość rejestrowanych zaburzeń rytmu. Wydaje się, że takie niekorzystne mechanizmy arytmogenne leków moczopędnych mogą się ujawnić w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze i z objawami zastoinowej niewydolności serca.

Kolejną grupą leków często stosowanych u osób z nadciśnieniem tętniczym są leki blokujące receptory β -adrenergiczne. Oprócz wielu korzystnych mechanizmów doprowadzających między innymi do obiektywnego obniżenia ciśnienia tętniczego i zmniejszania LVH, leki te posiadają niezbyt silne właściwości antyarytmiczne [27]. Wpływ antyarytmiczny wywierany jest poprzez blokadę receptorów β -adrenergicznych oraz poprzez działanie chinidynopodobne i nieswoisty wpływ na błonę komórkową [28]. Blokada receptorów β -adrenergicznych odpowiada za wydłużenie okresu refrakcji oraz podniesienie progu pobudliwości. Natomiast działanie chinidynopodobne odpowiada za spadek maksymalnej szybkości narastania potencjału czynnościowego oraz wzrost progu pobudliwości i zmniejszenie spontanicznej depolaryzacji. Z kolei nieswoisty wpływ na błonę komórkową powoduje zmiany stężeń jonów Ca i K.

Leki blokujące kanał wapniowy, poprzez redukcję LVH, doprowadzają do zmniejszenia częstości występowania zaburzeń rytmu u chorych na nadciśnienie tętnicze, co powoduje zmniejszenie pracy i obciążenia lewej komory serca oraz obniżenie zużycia tlenu [18, 29]. Ponadto poprzez rozszerzanie tętnic wieńcowych i zmniejszanie masy lewej komory redukcji ulega niedokrwienie podścieliste, które może zwiększać skłonność do występowania zaburzeń rytmu [30, 31]. Leki te posiadają także bezpośrednie działanie antyarytmiczne, które wyraża się upośledzeniem czynności wolnego kanału wapniowego, przede wszystkim w węźle zatokowo-przedsionkowym i przedsionkowo-komorowym, poprzez zmniejszenie fazy 2. i 4. okresu repolaryzacji, a także przez tłumienie aktywności uszkodzonych komórek przedsionków i Purkiniego o patologicznie małym potencjale spoczynkowym i wygaszanie potencjałów następczych [32–34].

Wprowadzenie do praktyki klinicznej leków hamujących aktywność enzymu konwertującego okazało się jednym z bardziej istotnych osiągnięć farmakologii ostatnich lat. Leki te doprowadzają do znacznego zmniejszenia LVH u osób z nadciśnieniem tętniczym poprzez bezpośrednie zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, swoisty wpływ modyfikujący działanie angiotensyny II w pobudzaniu czynników wzrostowych oraz poprzez zmniejszenie napięcia współczulnego [16, 35, 36]. Tak korzystne mechanizmy doprowadzają do zmniejszenia zaburzeń rytmu w tej grupie chorych, ale rodzą się także pytania, czy czasem leki te nie wywierają bezpośredniego działania antyarytmicznego. Istnieją prace doświadczalne, w których autorzy wykazują fakt podniesienia progu migotania komór u badanych świń po podaniu im inhibitora enzymu konwertującego przed zamknięciem tętnicy wieńcowej [37]. Podobne obserwacje poczynił Fletcher i wsp. u osób z ciężką niewydolnością serca leczonych inhibitorem konwertazy w badaniu V-HeFT-II. Wykazano w nim istotne zmniejszenie występowania komorowych zaburzeń rytmu i nagłych zgonów sercowych [38]. Mechanizm antyarytmicznego działania tych leków nie jest poznany. Być może odpowiedzialny jest za to ich wpływ modulujący na aktywność układu współczulnego oraz zmniejszenie stężenia angiotensyny i jonów wapnia [39, 40]. W pracy Pahora i wsp., którzy oceniali opublikowane dane kliniczne, nie wykazano jednak, że leki te posiadają bezpośrednie pełne działanie antyarytmiczne [41].

Oddzielnym problemem, z którym można spotkać się w postępowaniu z chorymi na nadciśnienie tętnicze z LVH, są współistniejące zaburzenia przewodzenia w układzie przewodzącym serca. W tych przypadkach postępowaniem z wyboru jest stosowanie α_1 -adrenolityków lub inhibitorów enzymu konwertującego. Można również podawać leki moczopędne i leki blokujące kanał wapniowy, oczywiście z wyjątkiem werapamilu i diltiazemu. Należy unikać leków blokujących receptory β .

W codziennej praktyce klinicznej spotykamy się jednak czasami z koniecznością zastosowania konwencjonalnego leczenia antyarytmicznego u chorych na nadciśnienie tętnicze z LVH. Rodzi się pytanie, czy w wypadku tej grupy istnieją jakieś wyjątkowe, indywidualne formy leczenia antyarytmicznego? Oczywiście odpowiedź jest przecząca, ponieważ ogólne zasady dotyczące postępowania z chorymi, u których występują zaburzenia rytmu, obowiązują także w tych przypadkach. Tak więc zawsze przed podjęciem decyzji przede wszystkim należy pamiętać o tym, że stwierdzane zaburzenia rytmu

są tylko objawem choroby podstawowej. Ponadto trzeba mieć pewność, że skuteczne jest nie tylko farmakologiczne leczenie nadciśnienia tętniczego, ale także metody nefarmakologiczne. W wypadku stwierdzenia pobudzeń przedwczesnych pochodzenia nad- i komorowego lepiej nie stosować leków antyarytmicznych. Współistnienie napadowego częstoskurczu nadkomorowego powoduje, że gdy jest on znamieny hemodynamicznie, lepiej stosować kardiwersję elektryczną, a w innych wypadkach — dożylnie adenozyne, β -bloker lub werapamil. Gdy konieczne jest stosowanie profilaktyki arytmii, lepiej podawać chorym β -bloker lub werapamil, a w opornych przypadkach wykonać ablację prądem częstotliwości radiowej. Napadowe migotanie przedsionków przebiegające z zaburzeniami hemodynamicznymi jest wskazaniem do wykonania kardiowersji elektrycznej, w pozostałych przypadkach, o czasie trwania do 48 godzin, lepiej stosować leki klasy Ia, Ic, III (bez przygotowania przeciwzakrzepowego), w profilaktyce — leki klasy III. Natomiast w utrwalonym migotaniu przedsionków można zastosować werapamil lub β -bloker, oddzielnie lub w skojarzeniu z digoksyną. Obecność nieutralonego częstoskurczu komorowego w zasadzie nie powoduje konieczności wdrożenia leczenia antyarytmicznego. Gdy stwierdza się taką potrzebę, najlepiej sięgać po leki klasy III w profilaktyce, a po leki klasy Ib, III — w celu przerwania napadu arytmii. Gdy jest ona istotna hemodynamicznie, należy wykonać kardiwersję elektryczną. Trwały częstoskurcz komorowy jest powodem wdrożenia za każdym razem leczenia antyarytmicznego i postępowania takiego, jak w wypadku nietrwałego częstoskurczu komorowego. Z kolei w wypadku występowania zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a z napadowym nawrotnym częstoskurczem przedsionkowo-komorowym lub migotaniem przedsionków postępowaniem z wyboru, gdy zaburzenia te są znamienne hemodynamicznie, jest wykonanie kardiowersji elektrycznej, natomiast gdy powyższe zaburzenia rytmu nie niosą za sobą takich konsekwencji, stosuje się dożylnie ajmalinę, propafenon lub amiodaron. W niektórych przypadkach można wykonać ablację drogi dodatkowej prądem wysokiej częstotliwości radiowej.

Podsumowując, najistotniejszą rzeczą w postępowaniu z chorymi na nadciśnienie tętnicze ze współistniejącym LVH i z zaburzeniami rytmu jest prawidłowe kontrolowanie wartości ciśnienia tętniczego, wykorzystując nefarmakologiczne i farmakologiczne metody działania, a dopiero w drugiej kolejności — zastanawianie się nad koniecznością wdrożenia konwencjonalnego leczenia antyarytmicznego.

Piśmiennictwo

1. MacLenachan J.M., Henderson E., Morris K.I., Dargie H.J. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 787–792.
2. Messerli F.H., Ventura H.O., Elizardi D.J., Dunn F.G., Frohlich E.D. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am. J. Med.* 1984; 77: 18–22.
3. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–1865.
4. Sideris D.A., Kontoyannis D.A., Michalis L., Adractas A., Mouloupoulos S.D. Acute changes in blood pressure as a cause of cardiac arrhythmias. *Eur. Heart J.* 1987; 8: 45–52.
5. Strauer B.E. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am. J. Cardiol.* 1979; 44: 999–1006.
6. Vogt M., Motz W., Scheler S., Strauer B.E. Disorders of coronary microcirculation and arrhythmias in systemic arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 45G–50G.
7. Kannel W.B., Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5: 141B–149B.
8. Pringle S.D., Dunn F.G., MacFarlane P.W., McKillop J.H., Lorimer A.R., Cobbe S.M. Significance of ventricular arrhythmias in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 913–917.
9. Loaldi A., Pepi M., Agostoni P.G., Fiorentini C., Grazi S., Bella P.D., Guazzi M.D. Cardiac rhythm in hypertension assessed through 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring. *Br. Heart J.* 1983; 50: 118–126.
10. Bethge C., Motz W., Hehn A.V., Strauer B.E. Ventricular arrhythmia in hypertensive heart disease with and without heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1987; 10 (supl. 6): S119–S128.
11. Brune S. Prevalence of ventricular late potentials in hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1989; 17 (supl. 2): 146–152.
12. Vester E.G. Ventricular late potentials in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *PACE* 1993; 16: 913–919.
13. Vardas P.E., Simandirakis E.N., Parthenkis F.I., Manios E.G., Eleftherakis N.G., Terzkis D.E. Study of late potentials and ventricular arrhythmias in hypertensive patients with normal electrograms. *PACE* 1994; 17: 577–584.
14. Vester E.G., Kuhls S., Ochiulet-Vester J. Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension. *Eur. Heart J.* 1992; 13: 70–81.
15. Coste P., Clementy J., Besse P., Bricaud H. Left ventricular hypertrophy and ventricular dysrhythmic risk in hypertensive patients: evaluation by programmed electrical stimulation. *J. Hypertension* 1988; 6 (supl. 4): S116–S118.
16. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Regression of left ventricular hypertrophy - a meta-analysis. *Clin. Exp. Hypertens.* 1992; A14: 173–180.
17. Gottdiener J., Reda D., Notargiacomo A., Materson B. Comparison of monotherapy effects of LV mass regression in mild-moderate hypertension: Differences between short and long-term therapy. Abstract 41st Scientific Session of Am. Coll. Cardiol. Dallas 1992.
18. Messerli F.H., Nunez B.D., Nunez M.M., Garavaglia G.E., Schmieder R.E., Ventura H.O. Hypertension and sudden death. Disparate effects of calcium entry blocker and diuretic therapy on cardiac dysrhythmias. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 1263–1267.
19. Clementy J., Safar M., Vrancea F. Cardiac arrhythmias in hypertension. Prospective study including 251 patients. Efficacy of sotalol. *Eur. Heart J.* 1989; 10: 201.
20. Malerba M., Muiesan M.L., Zulli R. Ventricular arrhythmias in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. Effect of anti-hypertensive treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 177A.
21. Altura B.M., Altura B.T. Magnesium, electrolyte transport and coronary vascular tone. *Drugs* 1984; 28 (supl. 1): 120–142.
22. Gettes L.S. Electrolyte abnormalities underlying lethal and ventricular arrhythmias. *Circulation* 1992; 85 (supl. I): I70–I76.
23. Whang R. Magnesium deficiency: pathogenesis, prevalence and clinical implications. *Am. J. Med.* 1987; 82 (supl. 3A): 24–29.
24. Wills M.R. Magnesium and potassium interrelationship in cardiac disorders. *Drugs* 1986; 31 (supl. 4): 121–131.
25. Messerli F.H., Grodzicki T. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. *Eur. Heart J.* 1992; 13 (supl. D): 66–69.
26. Papademetriou V. Effect of diuretic on cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Cardiology* 1994; 84 (supl. 2): 43–47.
27. Ragnarsson J., Hardarson T., Snorrason S.P. Ventricular dysrhythmias in middle-aged hypertensive

- men treated either with a diuretic agent or beta-blocker. *Acta Med. Scand.* 1987; 221: 143–148.
28. Gryglewski R., Kostka-Trąbka E. *Leki β -adrenolityczne*. PZWL, Warszawa 1983, 64.
 29. Massie B.M., Hirsch A.T., Inouye I.K., Tubau J.F. Calcium channel blockers as antihypertensive agents. *Am. J. Med.* 1984; 77: 135–142.
 30. Kobayashi D., Tarazi R.C. Effect of nitrendipine on coronary flow and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1983; 5 (supl. 2): II45–II49.
 31. Marcus M.L., Mueller T.M., Gascho J.A., Keber R.E. Effects of cardiac hypertrophy secondary to hypertension on coronary circulation. *Am. J. Cardiol.* 1979; 44: 1023–1028.
 32. Singh B.N., Namanee K., Backy S. Calcium antagonist: clinical uses in treating arrhythmias. *Drugs* 1983; 25: 125–153.
 33. Schamroth L., Krikler D.M., Garret C. Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. *Br. Heart J.* 1972; 1: 660–664.
 34. Katz A.M., Hager D.W., Messineo F.C., Pappano A.J. Cellular actions and pharmacology of the calcium channel blocking drugs. *Am. J. Med.* 1984; 77: 2–10.
 35. Brilla C.G., Janicki J.S., Weber K.T. Cardioprotective effects of lisinopril in rats with genetic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1991; 83: 1771–1779.
 36. Harrap S.B., Mitchell G.A., Casley D.J. Angiotensin-II, sodium, and cardiovascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1993; 21: 50–55.
 37. Muller C.A., Opie L.H., Peisach M., Pineda C.A. Antiarrhythmic effects of the ACE inhibitor perindoprilat in a pig model of acute regional myocardial ischemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 19: 748–754.
 38. Fletcher R.D., Cintron G.B., Johanson G. Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87 (supl. VI): VI49–VI55.
 39. Lubbe W.F., Podzuweit T., Opie L.H. Potential arrhythmogenic role of cyclic AMP and cytosolic calcium overload: implications for antiarrhythmic effects of beta-blockers and proarrhythmic effects of phosphodiesterase inhibitors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1622–1633.
 40. Enous R., Coetzee W.A., Opie L.H. Effects of the ACE inhibitor, perindoprilat, and of angiotensin-II on the transient inward current of guinea pig ventricular myocytes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 19: 17–23.
 41. Pahor M., Gambassi G., Carbonin P. Antiarrhythmic effects of ACE inhibitors a matter of faith or reality? *Cardiovasc. Res.* 1994; 28: 173–182.