

Le alterazioni del ritmo cardiaco nella cardiopatia ipertensiva

Jorge A. Salerno Uriarte, Massimo Tritto, Gianmario Spadacini, Ivan Meloni, Diego Salerno Uriarte, Fabrizio Caravati

Dipartimento di Cardiologia "Mater Domini", Castellanza (VA), Università degli Studi dell'Insubria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Varese

Key words:

Arterial hypertension; Hypertrophy; Arrhythmias; Atrial fibrillation; Sudden cardiac death.

Patients with hypertensive heart disease are at a significantly increased risk for cardiovascular morbidity and mortality. Ultrastructural and gross anatomical cardiac changes, combined with hemodynamic and neurovegetative balance fluctuations, are frequently responsible for cardiac arrhythmias of atrial and/or ventricular origin. The prevalence, the pathophysiologic mechanism and the prognostic significance of cardiac rhythm disturbances occurring in hypertensive heart disease are discussed in this review.

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 2): 37-41)

Per la corrispondenza:

Prof. Jorge A. Salerno Uriarte

Dipartimento di
Cardiologia
"Mater Domini"
Università degli Studi
dell'Insubria, Varese
Via Gerenzano, 2
21053 Castellanza (VA)
E-mail: jsalerno@unipv.it

Introduzione

L'ipertensione arteriosa è tra le più frequenti condizioni morbose che colpiscono la popolazione generale. Le alterazioni cardiache secondarie all'ipertensione arteriosa, note come cardiopatia ipertensiva, rappresentano un fattore di rischio aggiuntivo per la morbilità e mortalità dei soggetti affetti¹⁻⁴. In breve, inizialmente, gli elevati valori pressori determinano ipertrofia ed aumento della massa cardiaca con conseguente alterazione della compliance ventricolare e disfunzione diastolica⁵. Nei gradi più avanzati, all'ipertrofia compensatoria segue la dilatazione delle camere cardiache con riduzione anche della funzione sistolica. Tale successione di eventi determina, nei soggetti in cui si verifica, comparsa di sintomi essenzialmente legati all'insufficienza cardiaca e si associa ad un significativo peggioramento della sopravvivenza con aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa.

In tale contesto, la presenza di alterazioni cardiache macroscopiche ed ultrastrutturali associata a fluttuazioni del carico emodinamico e del bilancio simpato-vagale, favoriscono la comparsa di alterazioni del ritmo cardiaco rappresentate essenzialmente da aritmie di origine atriale e/o ventricolare. Scopo di questa rassegna è analizzare la prevalenza, il meccanismo fisiopatologico ed il significato prognostico di tali aritmie.

Aritmie atriali

Battiti ectopici atriali singoli o ripetitivi sono frequentemente presenti nei pazienti ipertesi a causa del sovraccarico di pressione cui è sottoposto in particolare l'atrio sinistro (elevati valori della pressione arteriosa; alterata compliance ventricolare sinistra). Sul piano clinico, però, è da considerarsi rilevante (e quindi meritevole di trattamento) solo la comparsa di fibrillazione e/o flutter atriale. Sebbene l'argomento non sia stato oggetto di studi mirati, soprattutto l'insorgenza della fibrillazione atriale costituisce un importante elemento prognostico per via delle complicanze ad essa legate⁶⁻⁸. Il substrato elettrogenetico è costituito dalla dilatazione (e conseguente fibrosi) delle camere atriali dovuta al sovraccarico emodinamico cronico mentre l'insorgenza degli episodi è generalmente innescata da battiti prematuri atriali in presenza o meno di aumento acuto dei valori pressori (crisi ipertensiva). Un ruolo importante nell'insorgenza degli episodi è anche svolto dal sistema neurovegetativo⁹.

Nei pazienti con fibrillazione atriale la prevalenza dell'ipertensione arteriosa come unico fattore di rischio associato è del 30-40%^{10,11}; una cardiopatia ipertensiva è invece presente nel 20% circa dei casi¹⁰. La prevalenza non differisce significativamente a seconda della modalità di presentazione clinica della fibrillazione atriale (parossistica, persistente o cronica). Nei principali studi

epidemiologici eseguiti sulla popolazione generale (Framingham Heart Study¹², Cardiovascular Health Study¹³, Manitoba Follow-up Study⁸) l'ipertensione arteriosa si è sempre dimostrata un fattore significativamente ed indipendentemente associato alla comparsa di fibrillazione atriale con un rischio relativo di 1.4-1.5. In particolare, nel Framingham Heart Study¹², esso è pari a 1.8 negli uomini e 1.7 nelle donne; tale valore si riduce rispettivamente a 1.5 e 1.4 quando corretto per gli altri fattori di rischio, pur mantenendo la sua indipendente significatività statistica. Se si considerano invece i pazienti con cardiopatia ipertensiva, il rischio relativo è 3 e 3.8 rispettivamente negli uomini e nelle donne, ma si riduce a 1.4 e 1.3 nell'analisi multivariata (valori statisticamente non significativi).

Al fine di verificare il peso dell'ipertensione arteriosa complicata o meno da una cardiopatia ipertensiva, abbiamo retrospettivamente analizzato i dati relativi a 542 pazienti consecutivi ricoverati presso il nostro Istituto per fibrillazione e/o flutter atriale negli ultimi 3 anni (1997-1999). Di questi, 124 (74 uomini e 50 donne; età media 68 ± 9 anni) avevano l'ipertensione arteriosa (documentata in media da 11 ± 9 anni) come unico fattore di rischio associato (26% dei pazienti con fibrillazione/flutter atriale). Una cardiopatia ipertensiva dimostrata dalla presenza di ipertrofia e/o aumento della massa ventricolare sinistra all'ecocardiografia bidimensionale Doppler era presente nel 46% dei soggetti. Riguardo alla modalità di presentazione clinica (Fig. 1), la fibrillazione atriale parossistica/persistente costituiva il 51% dei casi, mentre nel 17% dei pazienti vi era associazione di flutter e fibrillazione atriale. L'ECG basale presentava criteri di normalità in circa il 60% dei casi, mentre alterazioni all'ecocardiogramma bidimensionale Doppler (Fig. 2) erano presenti nel 65% dei pazienti (a conferma della maggiore sensibilità di questa metodica nel rilevare la presenza di una cardiopatia ipertensiva). Nel periodo di osservazione, a causa di tali aritmie i pazienti sono stati sottoposti ad una media di 1.6 ± 1 ospedalizzazioni e nel 26% di essi si sono ve-

rificate complicanze legate all'aritmia (Fig. 3). In particolare, il 7% ha presentato un disturbo di circolo cerebrale ed il 13% scompenso cardiaco.

In sintesi, l'ipertensione arteriosa associata o meno a danno cardiaco secondario è responsabile in un'elevata percentuale di casi di aritmie atriali sostenute che, per il loro carattere spesso persistente e/o a causa delle complicanze associate, richiedono a loro volta frequente ricorso all'ospedalizzazione. L'elevata percentuale di complicanze tromboemboliche in questa popolazione conferma il peso dell'ipertensione arteriosa come fattore di rischio nella genesi di tali eventi. A questo proposito, una recente metanalisi sui cinque principali trial eseguiti in pazienti con fibrillazione atriale, ha dimostrato che l'ipertensione arteriosa è un fattore di rischio indipendente (rischio relativo 1.6) per la comparsa di eventi ischemici cerebrali con un'incidenza annuale nella popolazione del 5-6%¹⁴.

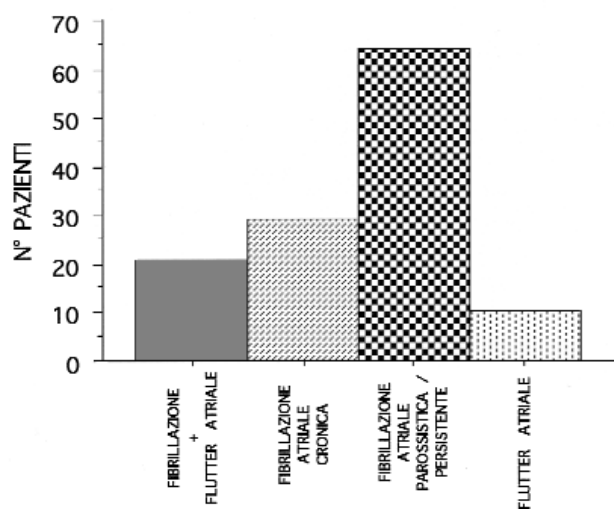


Figura 1. Modalità di presentazione clinica delle aritmie atriali sostenute nei pazienti ipertesi con o senza cardiopatia secondaria. La più frequente forma di presentazione è costituita dalla fibrillazione atriale parossistica/persistente. Il 17% dei pazienti presenta sia episodi di fibrillazione che di flutter atriale, mentre quest'ultima aritmia, in forma isolata, è stata riscontrata nel 10% della popolazione esaminata.

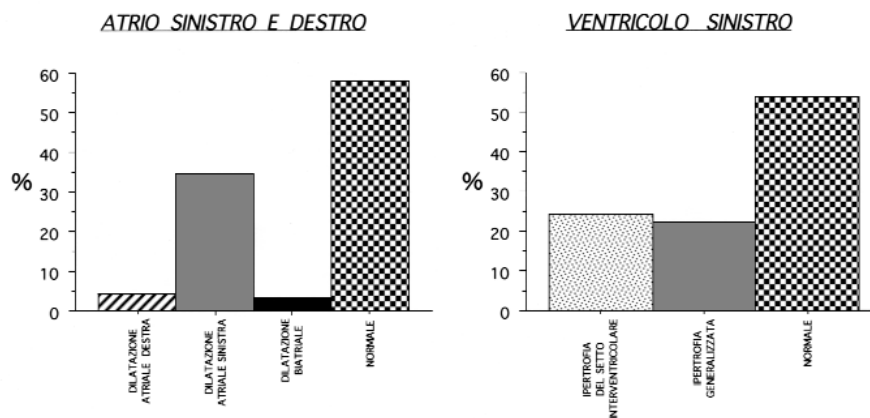


Figura 2. Alterazioni cardiache documentate all'ecocardiogramma bidimensionale Doppler negli ipertesi con episodi di fibrillazione/flutter atriale. Alterazioni delle camere atriali sono complessivamente presenti nel 42% dei casi e riguardano prevalentemente l'atrio sinistro. Ipertrofia ventricolare sinistra è stata riscontrata nel 46% dei pazienti, in circa la metà localizzata esclusivamente a livello del setto interventricolare.

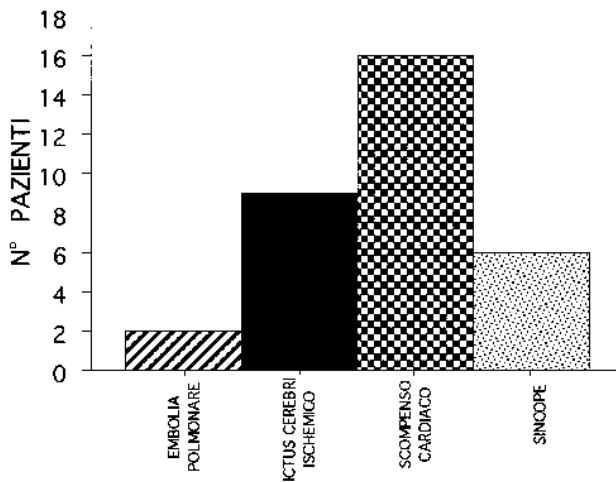


Figura 3. Complicanze della fibrillazione/flutter atriale negli ipertesi con o senza cardiopatia secondaria. Nel 26% della popolazione esaminata si sono osservate complicanze associate alla fibrillazione o al flutter atriale. La più frequente è costituita da episodi di scompenso cardiaco (13% dei casi). Un disturbo di circolo cerebrale si è verificato nel 7% dei pazienti a conferma della stretta associazione tra ipertensione arteriosa e rischio di eventi tromboembolici.

Per tali motivi, il trattamento e la profilassi delle recidive delle aritmie atriali sostenute è obbligatorio e deve essere associato a terapia anticoagulante cronica per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche. La terapia medica è costituita principalmente dai farmaci della classe 1 e 3, mentre l'ablazione transcateretere diretta ad eliminare e/o modificare il substrato aritmico è indicata, a parte casi specifici, nei pazienti con flutter atriale isolato o associato a fibrillazione atriale. Un trattamento ablativo indiretto, rappresentato dalla modulazione o interruzione della conduzione atrioventricolare, è proponibile in soggetti con fibrillazione atriale persistente o cronica associata ad elevata risposta ventricolare in cui i farmaci ad effetto dromotropo negativo si siano dimostrati inefficaci o non tollerati.

Aritmie ventricolari

Aritmie ventricolari, quasi sempre asintomatiche, vengono documentate nella maggior parte degli ipertesi¹⁵⁻¹⁷. Si tratta di battiti prematuri singoli o ripetitivi, talora a carattere polimorfo; le forme complesse (coppie ed episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta) sono significativamente più frequenti nei pazienti con cardiopatia ipertensiva¹⁸. Sebbene in questi pazienti vi sia un'ampia variabilità spontanea nella distribuzione e complessità delle aritmie ventricolari¹⁷, la maggiore prevalenza si verifica nelle ore del mattino (andamento circadiano simile a quello della morte improvvisa)¹⁹. Tale dato, in aggiunta all'osservazione di gran lunga più importante che lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra rappresenta un potente fattore di rischio indipendente di morte improvvisa^{1-4,20}, ha creato un notevole interesse in passato attorno al significato prognostico

delle aritmie ventricolari negli ipertesi^{15-19,21-26}. La presunta associazione tra aritmie ventricolari e morte improvvisa in questa popolazione si fonda su numerosi presupposti teorici. In primo luogo, l'ipertrofia ventricolare determina un aumento del volume cellulare ed un accumulo di tessuto fibroso nell'interstizio. Le alterazioni cellulari si associano a variazioni delle proprietà di membrana^{27,28} che di per sé possono essere responsabili di aritmie (esaltato automatismo, *triggered activity*). La fibrosi determina a sua volta uno stiramento delle cellule²⁹ e modifica le proprietà conduttive del tessuto (anisotropia non uniforme) favorendo il rallentamento della conduzione e un disomogeneo recupero dell'eccitabilità^{30,31}, eventi tutti favorevoli l'aritmogenicità. A conferma di ciò, è stata riportata una riduzione della soglia di fibrillazione ventricolare nel modello di ipertrofia sperimentale³² e l'inducibilità di rientri ventricolari mediante stimolazione elettrica programmata nei pazienti con cardiopatia ipertensiva³³. Infine, la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra negli ipertesi si associa ad una significativa riduzione della variabilità RR³⁴ ed un anormale adattamento dell'intervallo QT alle variazioni della frequenza cardiaca³⁵, entrambi marker di rischio per eventi aritmici e morte improvvisa.

In aggiunta alle alterazioni strutturali, un ruolo potenzialmente aritmogenico (e direttamente implicato nella genesi della morte improvvisa) è svolto dall'ischemia miocardica transitoria³⁶. È noto, infatti, che l'ipertensione arteriosa è un potente fattore di rischio per lo sviluppo di coronaropatia aterosclerotica¹ e che l'aumento della massa ventricolare sinistra comporta da un lato uno sbilanciamento tra domanda e offerta di ossigeno (ischemia da discrepanza) e dall'altro una riduzione della riserva coronarica per danno del microcircolo (compressione, alterazioni di parete, anormale reattività a sostanze vasoattive)³⁷. Infatti, ischemia miocardica transitoria, spesso a carattere silente, viene frequentemente documentata nei pazienti con cardiopatia ipertensiva durante monitoraggio Holter¹⁷ o mediante scintigrafia perfusoriale (tallio-201) da sforzo o con dipiridamolo²³. In questi soggetti è dimostrato, infine, che, durante episodi ischemici transitori, la numerosità e complessità delle aritmie ventricolari aumenta in maniera significativa¹⁷.

Infine, va ricordato che spesso i pazienti con cardiopatia ipertensiva sono in trattamento cronico con diuretici che favoriscono la comparsa di squilibri elettrolitici a loro volta potenzialmente responsabili di aritmie minacciose³⁸.

Tuttavia, nonostante questi fondati presupposti teorici, l'associazione tra aritmie ventricolari e mortalità improvvisa non è stata, ad oggi, incontrovertibilmente dimostrata. Infatti, ad eccezione di due studi^{24,25}, nella maggior parte dei lavori pubblicati la presenza di aritmie ventricolari non si è dimostrata correlata in maniera indipendente con il rischio di morte improvvisa^{17,18,26,38,39}. Tale dato non deve sorprendere in quanto la morte improvvisa riconosce una genesi multifattoriale⁴⁰ e pertanto,

nel contesto della cardiopatia ipertensiva, l'aritmia extrasistolica ventricolare potrebbe essere solo un'espressione indiretta della presenza di un substrato favorente l'aritmogenesi (ipertrofia, ischemia transitoria, disionie, ecc.). Ulteriori studi prospettici su un'ampia popolazione sono quindi necessari al fine di definire il ruolo prognostico delle aritmie ventricolari nella cardiopatia ipertensiva. Per tale motivo, il trattamento deve mirare esclusivamente al controllo dei valori pressori ed alla riduzione della massa ventricolare sinistra che sembrerebbe associarsi ad una normalizzazione dei parametri elettrofisiologici del miocardio ventricolare^{41,42}. Al contrario, le aritmie ventricolari non andrebbero trattate ad eccezione dei pazienti sintomatici. In questi soggetti, andranno preferiti i farmaci betabloccanti anche per la loro azione ipotensivante e l'effetto protettivo nei confronti della morte improvvisa⁴³. Non sono invece indicati i farmaci della classe I anche per la loro dimostrata pericolosità nel trattamento delle aritmie ventricolari in presenza di cardiopatia ischemica⁴⁴.

In conclusione, gli ipertesi e, soprattutto, coloro tra essi che sviluppano una cardiopatia ipertensiva, presentano molteplici disturbi del ritmo. Tra questi, la fibrillazione atriale riveste un ruolo prognostico negativo e pertanto necessita di trattamento al fine di prevenirne le recidive e le complicanze associate. Al contrario, le aritmie ventricolari, sebbene assai frequenti ed in passato oggetto di numerosi studi, non sono chiaramente associate ad un aumentato rischio di morbidità e/o mortalità e, pertanto, non vanno trattate se non in particolari circostanze. Notevole importanza riveste invece la regressione farmacologica dell'ipertrofia cardiaca che potrebbe favorevolmente condizionare la prognosi dei pazienti con cardiopatia ipertensiva.

Riassunto

La cardiopatia ipertensiva è una condizione associata ad un significativo aumento della morbidità e mortalità cardiovascolare. A causa delle alterazioni ultrastrutturali e macroscopiche a cui va incontro il cuore nel paziente iperteso, nonché a seguito delle fluttuazioni del carico emodinamico e del bilancio simpato-vagale, è assai frequente il riscontro di aritmie di origine atriale e/o ventricolare. In questa rassegna vengono analizzati la prevalenza, il meccanismo fisiopatologico ed il significato prognostico di tali disturbi del ritmo.

Parole chiave: Ipertensione arteriosa; Ipertrofia; Aritmie; Fibrillazione atriale; Morte cardiaca improvvisa.

Bibliografia

1. 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.
2. Rautaharju PM, LaCroix AZ, Savage DD, et al. Electrocardiographic estimate of left ventricular mass versus radiographic cardiac size and the risk of cardiovascular disease mortality in the epidemiologic follow-up study of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Cardiol* 1988; 62: 59-66.
3. Levy D, Garrison GJ, 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.
4. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurements of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-8.
5. Iriarte M, Murga M, Sagastagoitia D, et al. Classification of hypertensive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl J): 95-101.
6. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1995; 92: 835-41.
7. Gajevski J, Singer RB. Mortality in an insured population with atrial fibrillation. *JAMA* 1981; 245: 1540-4.
8. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-84.
9. Coumel P. Anatomic arrhythmogenic factors in paroxysmal atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RFW, eds. *Atrial fibrillation: mechanism and therapeutic strategies*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 1994: 171-85.
10. Lévy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France. The Alfa Study. *Circulation* 1999; 99: 3028-35.
11. Barriales Alvarez V, Moris de la Tassa C, Sanchez Posada I, et al. The etiology and associated risk factors in a sample of 300 patients with atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 403-14.
12. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-4.
13. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM, for the CHS Collaborative Research Group. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-41.
14. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
15. 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.
16. 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.
17. Zehender M, Meinertz T, Hohnloser S, et al. Prevalence of circadian variations and spontaneous variability of cardiac disorders and ECG changes suggestive of myocardial ischemia in systemic arterial hypertension. *Circulation* 1992; 85: 1808-15.
18. 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.
19. Siegel D, Black DM, Seeley DG, Hulley SB. Circadian variation in ventricular arrhythmias in hypertensive men. *Am J Cardiol* 1992; 69: 344-7.

20. Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM, Quikenton P, Gordon T. Precursors of sudden coronary death: factors related to the incidence of sudden death. *Circulation* 1975; 51: 606-13.
21. Siegel D, Cheitlin MD, Black DM, Seeley D, Hearst N, Hulleley SB. Risk of ventricular arrhythmias in hypertensive men with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1990; 65: 742-7.
22. 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.
23. Szalachcic J, Tubau JF, O'Kelly B, Ammon S, Daiss K, Massie BM. What is the role of silent coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in the genesis of ventricular arrhythmias in men with essential hypertension? *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 803-8.
24. 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.
25. Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, et al. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. *Eur Heart J* 1997; 18: 1484-91.
26. Frimm CD, Trezza B, Gruppi C, Medeiros C, Curi M, Krieger E. Left ventricular hypertrophy predicts outcome of hypertension regardless of the type of ventricular arrhythmia present. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 617-23.
27. Aronson RS. Characteristics of action potentials of hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension. *Circ Res* 1980; 47: 443-54.
28. Aronson RS. After-potentials and triggered activity in hypertrophied myocardium in rats with renal hypertension. *Circ Res* 1981; 48: 720-7.
29. Dominguez G, Fozzard H. Effect of stretch on conduction velocity and cable properties of Purkinje fibers. *Am J Physiol* 1979; 237: 119-24.
30. Spach MS, Miller WT, Geselowitz DB, Barr RC, Kootsey JM, Johnson EA. The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuity of intracellular resistance that affects the membrane currents. *Circ Res* 1981; 48: 39-54.
31. Toyoshima H, Park YD, Ishikawa Y, et al. Effect of ventricular hypertrophy on conduction velocity of activation front in the ventricular myocardium. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1938-45.
32. Versailles JT, Verscheure Y, Le Kim A, Pouvrias B. Comparison between the ventricular fibrillation threshold of spontaneously hypertensive and normotensive rats - investigation of antidysrhythmic drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 430-5.
33. Coste P, Clementy J, Besse P, Bricaud H. Left ventricular hypertrophy and ventricular dysrhythmia risk in hypertensive patients: evaluation by programmed electrical stimulation. *J Hypertens* 1988; 6 (Suppl 4): 116-8.
34. Mandawat MK, Wallbridge DR, Pringle SD, et al. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy. *Br Heart J* 1995; 73: 139-44.
35. Singh JP, Johnston J, Sleight P, Bird R, Ryder K, Hart G. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients is associated with abnormal rate adaptation of QT interval. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 778-84.
36. Haynes RE, Hallstrom AP, Cobb LA. Repolarization abnormalities in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation* 1978; 57: 654-9.
37. Vogt M, Motz W, Scheler S, Strauer BE. Disorders of coronary microcirculation and arrhythmias in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65: 45G-50G.
38. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Baseline rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1-15.
39. Arnow WS, Epstein S. Usefulness of silent ischemia, ventricular tachycardia, and complex ventricular arrhythmias in predicting new coronary events in elderly patients with coronary artery disease or systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65: 511-2.
40. Myerburg RJ, Kessler KM, Bassett AL, Castellanos A. A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1512-6.
41. Rials SJ, Wu Y, Ford N, et al. Effect of left ventricular hypertrophy and its regression on ventricular electrophysiology and vulnerability to inducible arrhythmia in the feline heart. *Circulation* 1995; 91: 426-30.
42. Rials SJ, Wu Y, Xu X, et al. Regression of left ventricular hypertrophy with captopril restores normal ventricular action potential duration, dispersion of refractoriness, and vulnerability to inducible ventricular fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1330-6.
43. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-14.
44. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. CAST Investigators: mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-7.