

日本人の心筋梗塞症に対するヒドロキシメチルグリタリル補酵素A還元変換酵素阻害薬によるコレステロール低下療法の効果

Effect of Cholesterol Reducing Therapy With 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor on Secondary Prevention After Myocardial Infarction in Japanese Patients

立花 栄三
渡辺 郁能
長尾 建*
上松瀬勝男

Eizo TACHIBANA, MD
Ikuyoshi WATANABE, MD
Ken NAGAO, MD*
Katsuo KANMATSUSE, MD, FJCC

Abstract

Lowering the blood cholesterol level is a safe method to improve survival for primary and secondary prevention of coronary heart disease. However, there is no evidence for any effectiveness in Japanese. This study was designed to evaluate the effect of cholesterol lowering therapy with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor on cardiac events (death and reinfarction) in Japanese patients after myocardial infarction.

A total of 290 patients after myocardial infarction were studied retrospectively. The patients were divided into 2 groups with or without HMG-CoA reductase inhibitor therapy for lowering blood cholesterol levels. The cumulative cardiac events and percentage change of cholesterol levels [total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level] were compared between the 2 groups.

HMG-CoA reductase inhibitor therapy lowered plasma cholesterol levels significantly (total cholesterol level $-11 \pm 20\%$, LDL cholesterol level $-23 \pm 26\%$) in patients with hypercholesterolemia, whereas there was no change (total cholesterol level $4.3 \pm 22\%$, LDL cholesterol level $-7.2 \pm 24\%$) in patients without hypercholesterolemia. HMG-CoA reductase inhibitor therapy reduced cardiac events significantly compared in patients with hypercholesterolemia ($p = 0.0008$), but there was no benefit in patients without hypercholesterolemia.

We suggest that treatment with HMG-CoA reductase inhibitor therapy for lowering cholesterol levels was effective for secondary prevention after myocardial infarction in Japanese patients with hypercholesterolemia.

J Cardiol 2000; 35(4): 277-285

Key Words

■ Myocardial infarction, treatment
■ Prevention (hypercholesterolemia)

■ Cholesterol-lowering drugs
■ Follow-up studies

はじめに

近年、ライフスタイルの変化に伴い虚血性心疾患の発生頻度が増加し、その根本的な原因である動脈硬化の予防、さらには治療に関する関心が高まってきてい

る。ヒドロキシメチルグリタリル補酵素A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA: HMG-CoA)還元酵素阻害薬は、冠動脈疾患の重要な危険因子の一つである高コレステロール血症の改善、とくに低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein: LDL)コレステロールを低下させる有効

駿河台日本大学病院 循環器科, *救急医学: 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台1-8-13

Department of Cardiology, *Emergency and Critical Care Medicine, Surugadai Nihon University Hospital, Tokyo

Address for reprints: TACHIBANA E, MD, Department of Cardiology, Surugadai Nihon University Hospital, Kandasurugadai 1-8-13, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062

Manuscript received July 12, 1999; revised October 18 and December 7, 1999; accepted December 8, 1999

な薬剤として、一般臨床の場で広く用いられている。欧米での近年の大規模試験においてもその有効性が確認され、虚血性心疾患に対する一次予防^{1,2)}および二次予防^{3,4)}、さらには動脈硬化の退縮^{5,6)}をもたらすなどの報告がされている。しかしながら、最近開始された一部の大規模介入試験を除けば、我が国独自の研究報告はほとんど見受けられない。そこで今回我々は、心筋梗塞後の日本人における高コレステロール血症の二次予防効果について後ろ向きに調査し、HMG-CoA還元酵素阻害薬の有効性について検討した。

対象と方法

対象は、1985年1月-1997年12月に当院の冠動脈疾患集中治療室に搬送された初回急性心筋梗塞症のうち、再灌流療法が施行され生存退院した後、当院外来で継続治療・管理を受けている290例とした。対象をHMG-CoA還元酵素阻害薬(以下、HMG)投与群・非投与群に分け、1)5年間の再梗塞発生率、2)累積心事故発生率(心臓死、再梗塞に限定)、3)コレステロール値の変化(入院時と慢性期)を比較した。HMG投与・非投与の選択は、原則的には腎機能障害などの禁忌例を除いて外来主治医の判断に委ねられた。おおむね非高コレステロール血症でのHMG投与は、さらなるコレステロールの低下を目的として投与され、高コレステロール血症での非投与は、食事・運動療法を主としたコレステロール低下療法が選択された。

つぎに高コレステロール血症の既往(過去に血清総コレステロール値が220mg/dl以上を示したか、もしくは既往がある例)の有無により、高コレステロール血症群と非高コレステロール血症群に分け、その各群においてHMGの有効性を比較するため、それぞれをHMG投与群・非投与群に分け、1)5年間の再梗塞発生率、2)累積心事故発生率、3)コレステロール値の変化(入院時と慢性期)を比較検討した。

数値は平均±標準偏差で表示し、統計学的手法としてはノンパラメトリックt検定、 χ^2 検定を用いた。また再梗塞発生率、心事故発生率にはKaplan-Meier法を用い、各群の比較はlog-rank法で検定し、 $p < 0.05$ を統計学的な有意差の判定とした。

結 果

対象の290例のうち、HMG投与群が135例、非投与

群が155例で、その比率は約1:1であった。なお、投薬の内訳はプラバスタチン64%(20mg/day 18%, 10mg/day 66%, 5mg/day 16%)で、シンバスタチン36%(10mg/day 21%, 5mg/day 77%, 2.5mg/day 2%)で、およそ6:4の割合であった。

1. 症例を限定しない場合

1) 患者背景因子

HMG投与群と非投与群の背景因子をTable 1に示した。年齢、性別、梗塞責任冠動脈、一枝病変、側副血行路、発症1ヵ月の左室造影より算出した左室駆出率、左室拡張末期係数には、両群間に有意差を示さなかったが、再灌流成功率は投与群で95%と有意に高かった。また、冠危険因子では、発症前の喫煙率が非投与群で有意に高く、高脂血症の占める割合は投与群で有意に高かった。一方、内服薬としては β 遮断薬が投与群で24%、非投与群で15%と有意差を示したが、他のCa拮抗薬、硝酸薬、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬では両群間で有意差を示さなかった。

2) 再梗塞発生率

5年間の累積再梗塞発生率をFig. 1に示す。HMG投与群は1年後2%、2年後4%、3年後4%、4年後6%、5年後7%で、非投与群はおのおの3%、4%、6%、10%、10%で、両群間で有意差を示さなかった($p = 0.48$)。

3) 心事故発生率

心臓死・再梗塞に限定した5年間の累積心事故発生率をFig. 2に示した。HMG投与群の心事故発生率は1年後2%、2年後4%、3年後5%、4年後6%、5年後8%で、非投与群はおのおの3%、7%、8%、13%、14%で、両群間には有意差を認めなかった($p = 0.134$)。

2. 非高コレステロール血症群に限定した場合

1) 患者背景因子

HMG投与群(35例)と非投与群(111例)の背景因子をTable 2に示した。年齢、性別、梗塞責任冠動脈、一枝病変、側副血行路、再灌流成功率、発症1ヵ月後の左室造影より算出した左室駆出率、左室拡張末期係数には、両群間に有意差を示さなかった。また、冠危険因子にも有意差はなかった。一方、内服薬としては β 遮断薬が投与群で34%、非投与群で15%と有意差を示し、他の硝酸薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬では両

Table 1 Baseline characteristics

	HMG-CoA (+) group (n=135)	HMG-CoA (-) group (n=155)	p value
Age (yr)	58±10	60±11	NS
Sex (male)	81%	80%	NS
Infarct-related artery (LAD)	62%	56%	NS
One-vessel disease	63%	69%	NS
Good collaterals	22%	22%	NS
Reperfusion	95%	85%	0.0089
LVEF	57±14%	56±13%	NS
LVEDV (ml/m ²)	98±24	99±33	NS
Coronary risk factor			
Hypertension	51%	49%	NS
Diabetes mellitus	24%	26%	NS
Smoking (baseline/follow-up)	75%/7%	86%/14%	0.02/NS
Hyperlipidemia	84%	52%	<0.0001
Medication			
Nitrates	78%	71%	NS
Ca-antagonists	70%	65%	NS
β-blockers	24%	15%	0.03
ACE inhibitors	19%	24%	NS

Continuous values are mean ± SD.

HMG-CoA (+) group: Treatment with HMG-CoA reductase inhibitor. HMG-CoA (-) group: Treatment without HMG-CoA reductase inhibitor.

HMG-CoA=3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A; LAD=left anterior descending artery; LVEF=left ventricular ejection fraction; LVEDV=left ventricular end-diastolic volume; ACE=angiotensin converting enzyme.

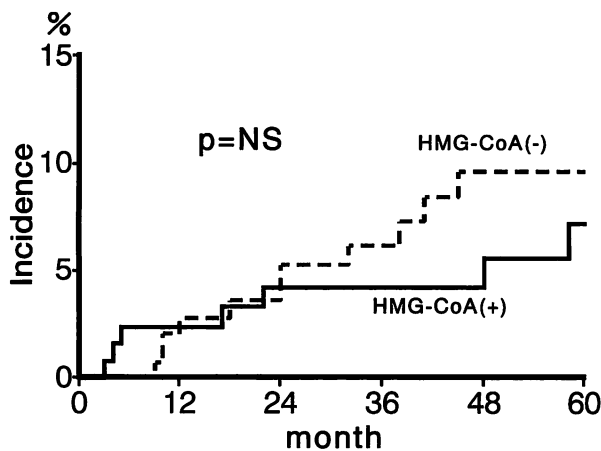


Fig. 1 Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence of reinfarction in all patients over 5 years
p value is based on log-rank test.
Explanation of the groups and abbreviation as in Table 1.

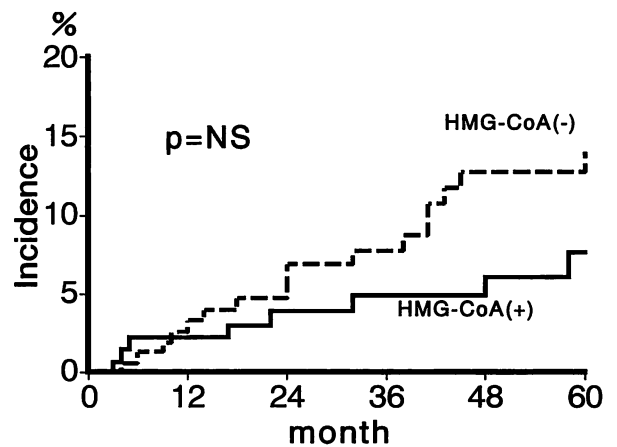


Fig. 2 Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence of cardiac events (cardiac death and reinfarction) in all patients over 5 years
p value is based on log-rank test.
Explanation of the groups and abbreviation as in Table 1.

Table 2 Baseline characteristics in patients without hypercholesterolemia

	HMG-CoA(+)group (n=35)	HMG-CoA(-)group (n=111)	p value
Age (yr)	59±11	60±11	NS
Sex (male)	80%	80%	NS
Infarct-related artery (LAD)	69%	56%	NS
One-vessel disease	80%	75%	NS
Good collaterals	14%	17%	NS
Reperfusion	94%	82%	NS
LVEF	56±14%	56±13%	NS
LVEDV (ml/m ²)	97±18	97±30	NS
Coronary risk factor			
Hypertension	51%	49%	NS
Diabetes mellitus	20%	26%	NS
Smoking (baseline/follow-up)	80%/3%	85%/13%	NS/NS
Medication			
Nitrates	80%	68%	NS
Ca-antagonists	69%	62%	NS
β-blockers	34%	15%	0.02
ACE inhibitors	26%	28%	NS

Continuous values are mean ± SD.

Explanation of the groups and abbreviations as in Table 1.

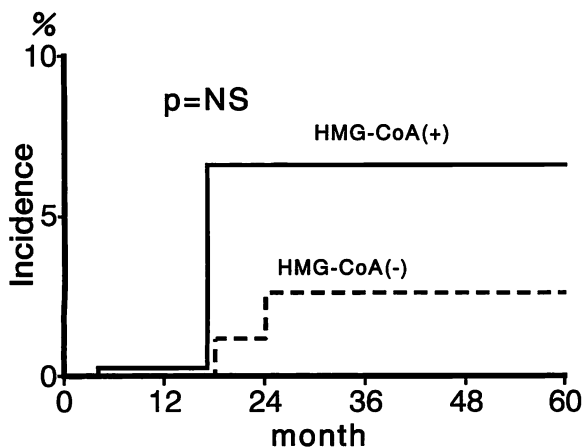


Fig. 3 Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence of reinfarction in patients without hypercholesterolemia over 5 years

p value is based on log-rank test.

Explanation of the groups and abbreviation as in Table 1.

群間で有意差を示さなかった。

2) 再梗塞発生率

5年間の累積再梗塞発生率を Fig. 3 に示した。HMG 投与群は1年後3%, 2年後7%, 3年後7%, 4年後7%, 5年後7%で、非投与群はおのおの0%, 3%, 3%, 3%,

3%で、両群間で有意差を示さなかった。

3) 心事故発生率

心臓死・再梗塞に限定した5年間の累積心事故発生率を Fig. 4 に示した。HMG 投与群の心事故発生率は1年後3%, 2年後7%, 3年後7%, 4年後7%, 5年後7%で、非投与群はおのおの0%, 3%, 3%, 7%, 7%で、両群間には有意差を認めなかった。

3. 高コレステロール血症群に限定した場合

1) 患者背景因子

HMG 投与群(100例)と非投与群(44例)の背景因子を Table 3 に示した。年齢、性別、梗塞責任冠動脈、一枝病変、側副血行路、再灌流成功率、発症1ヵ月後の左室造影より算出した左室駆出率、左室拡張末期係数には、両群間に有意差を示さなかった。また、冠危険因子および内服薬においても、両群間で有意差を示さなかった。

2) 再梗塞発生率

5年間の累積再梗塞発生率を Fig. 5 に示した。HMG 投与群は1年後2%, 2年後4%, 3年後4%, 4年後4%, 5年後8%で、非投与群はおのおの5%, 13%, 16%, 25%, 25%で、両群間で有意差を示した($p=0.0083$)。

Table 3 Baseline characteristics in patients with hypercholesterolemia

	HMG-CoA (+) group (n=100)	HMG-CoA (-) group (n=44)	p value
Age (yr)	57±10	59±11	NS
Sex (male)	81%	80%	NS
Infarct-related artery (LAD)	60%	57%	NS
One-vessel disease	57%	57%	NS
Good collaterals	25%	32%	NS
Reperfusion	95%	90%	NS
LVEF	57±14%	55±14%	NS
LVEDV (ml/m ²)	98±26	109±40	NS
Coronary risk factor			
Hypertension	51%	43%	NS
Diabetes mellitus	25%	27%	NS
Smoking (baseline/follow-up)	73%/9%	89%/16%	NS/NS
Medication			
Nitrates	77%	79%	NS
Ca-antagonists	71%	72%	NS
β-blockers	21%	16%	NS
ACE inhibitors	16%	14%	NS

Continuous values are mean ± SD.

Explanation of the groups and abbreviations as in Table 1.

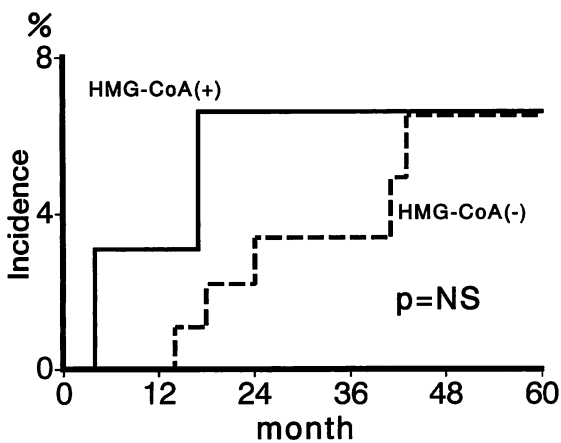


Fig. 4 Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence of cardiac events (cardiac death and reinfarction) in patients without hypercholesterolemia over 5 years

p value is based on log-rank test.

Explanation of the groups and abbreviation as in Table 1.

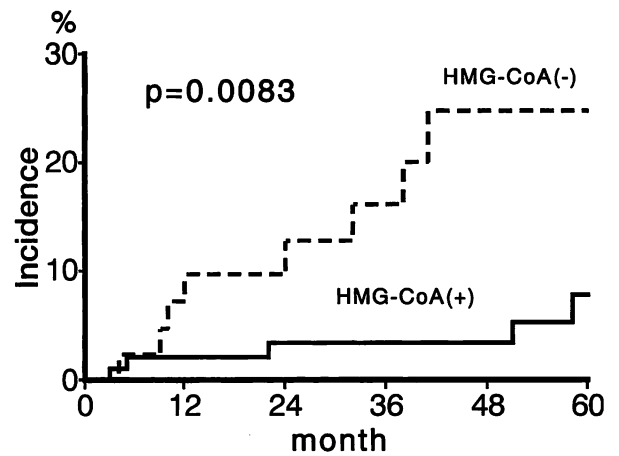


Fig. 5 Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence of reinfarction in patients with hypercholesterolemia over 5 years

p value is based on log-rank test.

HMG-CoA reductase inhibitor is reduced significantly (p = 0.0083).

Explanation of the groups and abbreviation as in Table 1.

3) 心事故発生率

心臓死・再梗塞に限定した5年間の累積心事故発生率を Fig. 6 に示した。HMG 投与群の心事故発生率は1年後2%、2年後3%、3年後4%、4年後4%、5年後8%

で、非投与群はおおの11%、17%、20%、27%、32%で、両群間に明らかな有意差を認めた (p = 0.0008)。

Table 4 Total cholesterol level and LDL cholesterol level at baseline and follow-up

	HMG-CoA(+)group	HMG-CoA(-)group	<i>p</i> value
All patients	(<i>n</i> =135)	(<i>n</i> =155)	
Baseline cholesterol level (mg/dl)	225±46	195±38	<0.0001
Follow-up cholesterol level (mg/dl)	199±35	192±28	NS
Change in cholesterol level (%)	-9.2±21	0.32±19	0.0006
Baseline LDL-C level (mg/dl)	154±36	129±39	0.0009
Follow-up LDL-C level (mg/dl)	115±34	118±25	NS
Change in LDL-C level (%)	-22±30	-6.7±26	0.0004
Non-hypercholesterolemia	(<i>n</i> =35)	(<i>n</i> =111)	
Baseline cholesterol level (mg/dl)	208±40	191±37	NS
Follow-up cholesterol level (mg/dl)	191±21	186±23	NS
Change in cholesterol level (%)	-4.3±23	-1.1±19	NS
Baseline LDL-C level (mg/dl)	136±41	121±33	NS
Follow-up LDL-C level (mg/dl)	105±26	112±20	NS
Change in LDL-C level (%)	-10±53	-5.8±24	NS
Hypercholesterolemia	(<i>n</i> =100)	(<i>n</i> =44)	
Baseline cholesterol level (mg/dl)	230±47	207±43	0.029
Follow-up cholesterol level (mg/dl)	202±37	208±33	NS
Change in cholesterol level (%)	-11±20	4.3±22	0.002
Baseline LDL-C level (mg/dl)	161±32	152±46	NS
Follow-up LDL-C level (mg/dl)	119±35	131±31	0.07
Change in LDL-C level (%)	-23±26	-7.2±24	0.008

Values are mean±SD.

LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol. Explanation of the groups and other abbreviation as in Table 1.

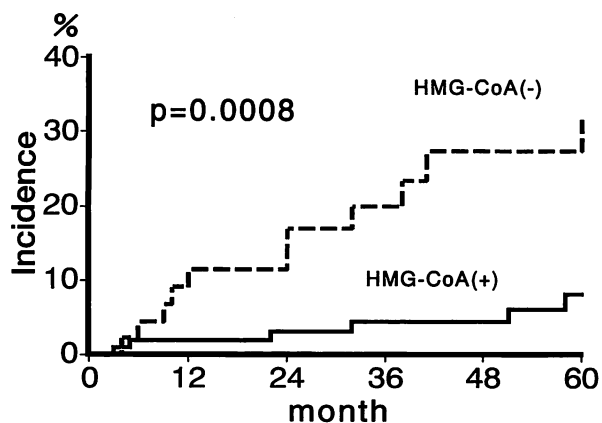


Fig. 6 Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence of cardiac events (cardiac death and reinfarction) in patients with hypercholesterolemia over 5 years

HMG-CoA reductase inhibitor is reduced significantly ($p=0.0008$).

p value is based on log-rank test.

Explanation of the groups and abbreviation as in Table 1.

4. 総コレステロールおよび低比重リポ蛋白コレステロールの推移と変化率

HMG投与群と非投与群の総コレステロール値およびLDLコレステロール値の推移をTable 4に示す. 全症例の比較では, 入院時の総コレステロール値とLDLコレステロール値がHMG投与群で有意に高く, また総コレステロールとLDLコレステロールの変化率では, 投与群が有意に低下を示した. また, 非高コレステロール血症群の比較では, 両群間の入院時の総コレステロール値, LDLコレステロール値には有意差を認めず, 変化率もそれぞれ有意差を認めなかった. 一方, 高コレステロール血症群では, 投与群は入院時の総コレステロール値は高値を示すが, 慢性期には有意差がなく, 変化率において有意に低下している. また, LDLコレステロール値は入院時, 慢性期ともに差はないが, 変化率においては有意に低下していた.

考 案

虚血性心疾患の主たる原因である動脈硬化の治療や予防を目的とするとき、最終的には心血管イベントの抑制にある。その点で今回は5年間の再梗塞発生率、累積心事故発生率に注目して高コレステロール血症とHMG-CoA還元酵素阻害薬の影響を検討した。今回の我々の結果を考えると、高コレステロール血症群においては、HMG-CoA還元酵素阻害薬による総コレステロールの変化、LDLコレステロールの変化率に明らかかな低下を認め、累積再梗塞発生率、累積心事故発生率で、それぞれ著明な抑制効果を示し、過去に報告された欧米の大規模試験を支持する結果を示した。

心筋梗塞の二次予防：心筋梗塞の二次予防に対する有用性は、一部の β 遮断薬ではすでに確立されている^{7,8)}。また、ACE阻害薬にも心筋保護作用を有していることが立証され、多くの大規模試験で心筋梗塞の予後に好影響を与えると報告^{9,10)}されている。そのほかに二次予防効果が期待されている薬剤としては、抗アドレナリン作用を有するアミオダロン¹¹⁾や、長時間作用型のCa拮抗薬¹²⁾などが挙げられる。一方、HMG-CoA還元酵素阻害薬によるコレステロール低下療法に基づく二次予防も数多く報告されている。

コレステロール低下療法：コレステロールを下げることによる効果は、1)内膜下へのコレステロール蓄積が減少する、2)それまでに溜っていたコレステロールが病巣から引き抜かれて粥腫の退縮を起こす、3)LDLコレステロールの低下に伴い血液粘度が低下し、組織への酸素供給が増えて内皮細胞の健全性が良くなる、4)マクロファージの内皮細胞への接着が減少するなどが考えられている。そして最も重要なファクターとして、5)粥腫の安定化作用が考えられている。さらにコレステロール低下療法が冠動脈の内皮細胞機能を改善することも報告¹³⁾されており、二次予防に留まらず一次予防にも大きく影響すると期待される。

しかしながら、今回の検討における非高コレステロール血症群では、HMG-CoA還元酵素阻害薬による総コレステロールの変化率、LDLコレステロールの

変化率に差異は認められず、累積心事故発生率、累積再梗塞発生率においても高コレステロール群で認められたような有益性は得られなかった。血清脂質が正常範囲にある患者を対象として、HMG-CoA還元酵素阻害薬の二次予防効果を検討しているSacksら⁴⁾やTonkin¹⁴⁾の研究と比較すると大きな違いがある。この点について、今回の結果では、非高コレステロール群の投与例の症例数が少ないこともあり、この結果の違いのすべてを説明することはできないと考えられる。しかし、最も大きな違いはその投与量にあると思われる。

今回の我々の検討では、プラバスタチン10mg/dayが66%、シンバスタチン5mg/dayが77%で、その大半を占めている。我が国では家族性などの遺伝性疾患を除き、原則的にはプラバスタチンは10mg/day、シンバスタチンは5mg/dayが使用されているが、欧米ではプラバスタチンが40mg/dayと、4倍量の使用が一般的である。体格や人種の違いを考えても、この投与量の差は単純に比較できないと考えられる。さらに、近年の日本人の食生活も肉食中心に変わってきており、動脈硬化を基にする心疾患の頻度も増加してきている状況を見ると、この種の薬剤の使用量を増加させることで予後改善に有用かもしれない。

いずれにせよ、今回の結果では、後ろ向き検討のため研究の限界性があり、前向き研究による必要性はあるが、我が国においても欧米の過去の報告と同様に、高コレステロール血症を有する心筋梗塞症例において、HMG-CoA還元酵素阻害薬による二次予防効果がある可能性があった。現在我が国においても、一次予防を検討するために多施設前向きの大規模介入試験が進んでおり、今後はさらに多くの研究結果が報告されるものと考えられる。

結 論

高コレステロール血症を有する心筋梗塞患者の二次予防には、HMG-CoA還元酵素阻害薬投与が有用であることが示唆された。

要 約

近年、血清コレステロール低下療法は、虚血性心疾患の一次および二次予防において生存率を改善することが知られている。しかし、日本人においてはその点は明らかでない。本研究では、日本人の心筋梗塞後の患者において、ヒドロキシメチルグリタリル補酵素A (HMG-CoA)還元酵素阻害薬によるコレステロール低下療法の心事故(心臓死と再梗塞)に対する影響を調査した。

心筋梗塞後の290例を後ろ向きに検討し、すべての患者をHMG-CoA還元酵素阻害薬によるコレステロール低下療法の有無により2群に分け、5年間の心事故発生率およびコレステロール変化率[総コレステロール、低比重リポ蛋白(LDL)コレステロール]を比較検討した。

HMG-CoA還元酵素阻害薬は高コレステロール血症患者において有意にコレステロール(総コレステロール $-11 \pm 20\%$, LDLコレステロール $-23 \pm 26\%$)を低下させた。しかし、非高コレステロール血症患者では有意な低下を示さなかった(総コレステロール $4.3 \pm 22\%$, LDLコレステロール $-7.2 \pm 24\%$)。

一方、高コレステロール血症群では、HMG-CoA還元酵素阻害薬の投与群と非投与群の累積心事故発生率は、両群間で明らかな有意差を認めた($p = 0.0008$)。しかし、非高コレステロール血症群では有意差を認めなかった。

高コレステロールを有する心筋梗塞患者の二次予防には、HMG-CoA還元酵素阻害薬投与が有用であることが示唆された。

J Cardiol 2000; 35 (4): 277-285

文 献

- 1) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1301-1307
- 2) Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) *JAMA* 1998; **279**: 1615-1622
- 3) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383-1389
- 4) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1001-1009
- 5) Pitt B, Mancini GBJ, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME, for the PLAC I Investigators: Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): Reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 1133-1139
- 6) Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven AJ, Reiber JHC, Bal ET, Zwinderman AH, Jansen H, Boerma GJM, van Rappard FM, Lie KI, on behalf of the REGRESS Study Group: Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels: The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; **91**: 2528-2540
- 7) First International Study of Infarct Survival Collaborative group: Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-I. *Lancet* 1986; **I**: 57-66
- 8) Beta-blocker Heart Attack Trial (BHAT) Reserch Group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: I. Mortality results. *JAMA* 1982; **247**: 1707-1714
- 9) Fourth International Study of Infarct Survival (ISIS-4) Collaborative Group: ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; **345**: 669-685
- 10) Pfeffer MA, Braunwald E, Moye L, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertherimer JH, Morton Hawkins C, for the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) Investigators: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; **327**: 669-677
- 11) Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P, for the European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) Investigators: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; **349**: 667-674

- 12) Byington RP, Miller ME, Herrington D, Riley W, Pitt B, Fuberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB: Rationale, design, and baseline characteristics of the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). *Am J Cardiol* 1997; **80**: 1087-1090
- 13) Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, Takeshita A: Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; **89**: 2519-2524
- 14) Tonkin AM: Management of the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study after the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1995; **76**: 107C-112C