

PARAGH GYÖRGY, BALOGH ZOLTÁN, KOVÁCS PÉTER,
WÓRUM FERENC, HARANGI MARIANN, CZURIGA ISTVÁN¹,
ILLYÉS LÁSZLÓ², KAKUK GYÖRGY

A szekunder prevenció szerepe korai myocardialis infarctust követően

Kulcsszavak: myocardialis infarctus, lipidcsökkentő kezelés, hyperlipidaemia

Összefoglalás: 1187 myocardialis infarctusban szenvedő beteget kezeltünk 1990–96 között. 718 (60,5%) férfit, és 469 (39,5%) nőt. 272 betegnek volt korai myocardialis infarctusa. A korai myocardialis infarctus kritériumának férfiaknál 55 év előtti, nőknél 65 év előtti jelentkező infarctust tekintettük. Retrospektíve vizsgáltuk a betegek adatait és a korai infarctusban szenvedő betegeket vontuk be a vizsgálatokba. A betegek túlsúlyosak voltak, az átlag BMI 29,9±5,9 kg/m² volt (férfiaknál 29,6±4,2 kg/m², nőknél 30,7±6,4 kg/m²). A betegek 52%-a dohányos volt, ebből 60%-a férfi, 40%-a nő volt. A betegek 14%-a diabeteses volt, egyenlő arányban fordult elő a diabetes a férfiakban és a nőkben. 45,2%-ban találtunk kardiovaszkuláris eseményre vonatkozóan pozitív családi anamnézist. A betegek lipid paramétereit vizsgálva azt találtuk, hogy 83,3%-ának volt dyslipidaemiája. Az átlag koleszterin szint 6,91±1,2 mmol/l, a HDL-C 1,19±0,38 mmol/l, a triglicerid 2,66±1,8 mmol/l és az LDL-C 4,71±1,2 mmol/l volt. ACE inhibitor kezelésben a betegek 80%-a, calcium blokkoló kezelésben 53%-a, nitrát kezelésben 95%-a, β-blokkoló kezelésben 67%-a, thrombocytá aggregáció gátló kezelésben 70%-a részesült. Ugyanakkor a betegek közül csak 21% részesült lipidcsökkentő kezelésben. Fenti adatok azt sugallják, hogy régióinkban az orvosok mindennapi gyakorlatában a lipidcsökkentők kemény végpontokra (kardiovaszkuláris és totál mortalitás) gyakorolt hatása még nem realizálódott.

Keywords: myocardial infarction - lipid lowering drugs

Summary: Background: 1.187 pts were treated with myocardial infarction between 1990–96 in our department. 718 (60.5%) were male, and 469 (39.5%) were female. 272 pts had an early acute myocardial infarction (male under 55, female under 65 years). Methods and results: They were retrospectively involved in the study. Follow-up examinations were performed for these pts. They were overweight (BMI mean 29.9±5.9 kg/m², male 29.6±4.2, female 30.7±6.4 kg/m²), 52% were smokers (male 60%, female 40%), diabetes 14%, (male=female). 45.2% had a positive family history for ischaemic heart disease or acute myocardial infarction. The lipid parameters were followed-up and analyzed in detail because 83.3% of these patients were hyperlipoproteinaemic. Mean cholesterol level was 6.91±1.2, HDL-C level was 1.19±0.38, triglycerid level was 2.66±1.8 and LDL-C level was 4.71±1.2 mmol/l. The percentage distribution of drug use after early AMI was studied. 80% of the patient population took ACE inhibitors, 70% Aspirin, 95% Nitrate, 53% Calcium-channel blocker, 67% β-blocking agent, and with only 21% taking lipid lowering therapy. Conclusion: The authors emphasize the importance of secondary prevention and the need of a more frequent and widespread use of lipid lowering treatment for patients after acute myocardial infarction, as only 21% of these patients were on a lipid lowering therapy.

CARDIOLOGIA HUNGARICA 2000;1: 17–21.

Munkahely: Debreceni Orvostudományi Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika,
¹Kardiológiai Intézet, Debrecen ²Szent Ferenc Kórház Kardiológiai Rehabilitációs Részlege, Miskolc

Levelezési cím: Dr. Paragh György DOTE I. sz. Belgyógyászati Klinika
4012 Debrecen, Pf. 19

Bevezetés

Korábbi nagy prospektív tanulmányok bizonyították az aszpirin, a sztatinok, β-receptor blokkolók és ACE inhibitorok élettartam hosszát megnyújtó és az élet minőségét javító hatását acut myocardialis infarctust követően (1, 2, 3). Az ISIS-1 vizsgálat szerint kb. 150 beteget kell kezelni intravénás, majd per os adott atenolollal (napi 5-10 mg) egy hétig, hogy egy életet megmenthessünk (1). A β-blokkoló kezeléssel a kamrafibrilláció veszélye és a mellkasi fájdalom csökkenthető. Az intravénás β-blokkád az infarctus első 4 órájában a leghatásosabb, mert ilyenkor legnagyobb az adrenerg reflexválasz és a kamrafibrilláció veszélye. A postinfarctusos periódusban a β-blokkoló kezelés 25%-kal csökkenti a hirtelen halál és a reinfarctus előfordulásának gyakoriságát (4). Myocardialis infarctuson átesett betegnél alkalmazott aspirin 80-325 mg/nap dózisban 20-30%-kal csökkentette a reinfarctus gyakoriságát (5). Az ACE gátló kezelés gátolja a növekedett renin-angiotenzin aktivitást, csökkenti az afterloadot a perifériás vazodilatáción keresztül, csökkenti a szimpatikotoniát és gátolja a kóros remodelinget infarctust követően (6, 7). Az enalapril i.v. adása az infarctus kezdetét követő 24 órán belül a CONSENSUS II tanulmányban azt mutatta, hogy a mortalitás nőtt a placebo csoporthoz képest, melynek a gyakori hypotensív epizódok lehetnek az okai (8). Az ISIS-4 és GISSI-3 tanulmányban a captopril 7%-kal (9, 10) a lisinopril 11 %-kal csökkentette az 5 és 6 héten belüli halálozási arányt. Myocardialis infarctust követően kialakult kardiális elégtelenségben, 40%-nál

kiseb ejekciós frakcióval rendelkező egyéneknek alkalmazott ACE inhibitor kezelés a 42 hónapos és a 15 hónapos követési idő alatt 19% és 27%-kal csökkentette a halálozási arányt (11, 12). Psaty és munkatársai vizsgálatai szerint a hypertonia rövidhatású calcium csatorna blokkolókkal történő kezelése nagyobb rizikót jelentett myocardialis infarctusra azokhoz képest, akik diuretikus és β -blokkoló kezelésben részesültek (13). Furberg metaanalízise szerint a rövid hatástartamú calcium csatorna blokkolók fokozták az instabil anginás és az infarctusos betegek mortalitását (14). Ez a kedvezőtlen hatás nem bizonyított a hosszú hatástartamú (amlodipin, felodipin) calcium antagonistáknál. A DAVIT-II tanulmány szerint 14 nappal az infarctust követően alkalmazott napi 120-240mg verapamil csökkentette a halálozást és a reinfarctust azokban a betegekben, akinek nem volt cardialis decompensációjuk (15). Gibson és mtsai stabil hemodinamikai állapottal járó non Q myocardialis infarctusban azt találták, hogy a diltiazem kedvező hatást fejtett ki (16). A nitrátok javítják a koronária keringést és csökkentik a myocardialis ischaemiát. Csak néhány tanulmány vizsgálta infarctust követően a nitrátok tartós hatását. Főleg a postinfarctusban jelentkező mellkasi fájdalom esetén indikált nitrát a preload csökkentése révén csökkenti az oxigén igényt (17). A korábbi epidemiológiai és intervenció tanulmányok bizonyították a dyslipoproteinaemia és a koszorúérbetegség közötti kapcsolatot (18, 19). A lipidcsökkentő kezelés eredményeként csökken a coronaria betegség progressziója (20). A legkifejezettebb cholesterol csökkentő hatással rendelkező gyógyszer csoportot a statinok képezik, melyek az intracelluláris cholesterol szintézis kulcsenzimét, a hydroxymethyl-glutaryl coenzym A (HMG-CoA) reductázt gátolják, így csökkentve a sejt cholesterol képzését, melynek eredménye, hogy a sejt a külső extracelluláris környezetből veszi fel a számára szükséges cholesterolint, ezáltal csökken a szérumban a cholesterol szint. A 4S Study-ban a HMG-CoA gátló simvastatin mind az öszmor-

talitást, mind a kardiovaszkuláris mortalitást jelentős mértékben csökkentette (23). Jelen munkánk célja az volt, hogy megvizsgáljuk a korai myocardialis infarctuson átesett betegek rizikó státuszát, különös tekintettel a lipid eltérésekre. Ezek birtokában szeretnénk volna megnézni, hogy hogyan alkalmazzuk a nagy prospektív tanulmányok nyújtotta eredményekből levont terápiás ajánlásokat a mindennapi gyakorlatban.

Betegek és módszerek

1990. és 1996. között 1187 acut myocardialis infarctusban szenvedő beteget kezeltünk klinikánkon. 718 (60,5%) férfi és 469 (39,5%) nő. A myocardialis infarctus diagnózisát az EKG, az enzim szint (CK, CK-MB, GOT, LDH) változások és a pozitív Thallium szcintigráfia alapján állítottuk fel. 272 betegnek volt korai myocardialis infarctusa. Az átlag életkoruk 47,5 év volt (a férfiaké 44,6 év, a nőké 50,1 év). 181 férfi és 91 nő tartozott ebbe a csoportba. Mind a férfiak és mind a nők BMI-je az ideális BMI érték felett volt. A nők BMI-je $30,7 \pm 6,4$ kg/m², míg a férfiaké $29,6 \pm 4,2$ kg/m² volt. A betegeket retrospektíve választottuk ki. Az 1990-1996 között korai myocardialis infarctussal klinikánkon bentfekvő betegeket behívtuk vizsgálatra, megnéztük a betegek rizikó státuszát, lipidparamétereit és a jelenlegi egészségi állapotát. A korai myocardialis infarctus kritériumának a nemzetközileg is elfogadott értéket adtuk, férfiaknál 55 év előtt, nőknél 65 év előtt jelentkező infarctust. 73 beteg meghalt és 34 betegről nem volt informá-

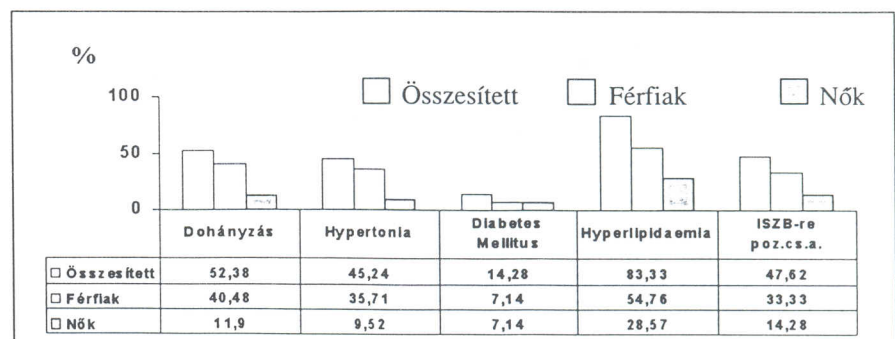
ciónk a vizsgálat időpontjában, így a vizsgálatba 165 beteget vontunk be.

Megvizsgáltuk a betegek vércukor, cholesterol, triglicerid, HDL-C, LDL-C, ApoA1, ApoB100, Lp(a) szintjét, valamint a máj és vesefunkciókat. A szérumban cholesterol és triglicerid meghatározására Boehringer Mannheim GmbH Diagnosztikai kivet használtunk, míg a HDL-C meghatározás magnézium precipitációs módszerrel történt. Az LDL-C-t a Friedewald formula szerint számítottuk (4,5 mmol/l alatti szérumban triglicerid szint esetén). Az apolipoprotein szint meghatározása immuno-nephelometriás assay-vel történt, Orion Diagnosztika kivet használtunk a méréshez.

Statisztikai módszerek: A statisztikai analízis a SASTM for WindowsTM 6.11 computer programmal történt. Az adatokat deskriptív analízissel adtuk meg (esetszám, átlag, standard deviáció).

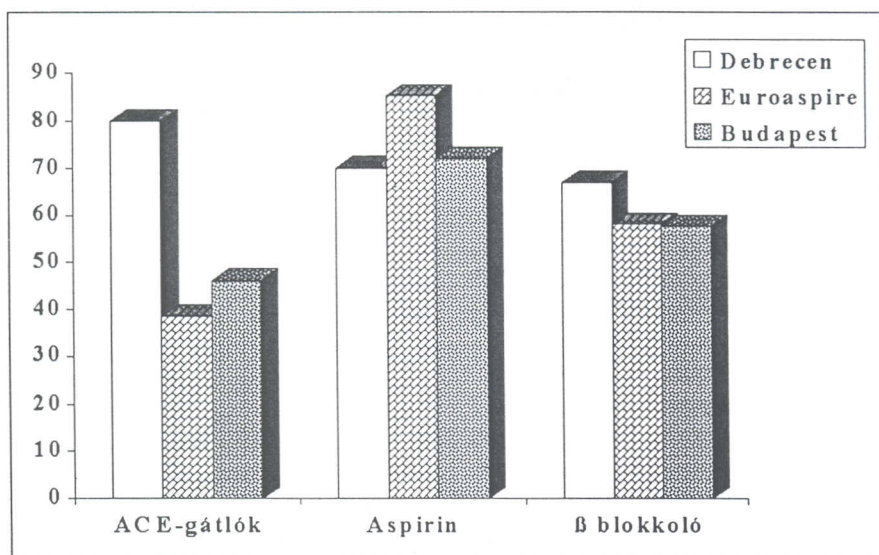
Eredmények

A korai myocardialis infarctuson átesett betegek rizikó státuszát elemezve megfigyelhető, hogy a betegek nagy része többes rizikófaktorral rendelkezett. 141 dohányzott, ebből 85 férfi, és 56 nő volt. 122 hypertoniás volt, ebből 65 férfi és 57 nő volt. 38 betegnek volt diabetes mellitusa, 50% nő és 50% férfi. A rizikófaktorok közül a leggyakoribb volt a hyperlipoproteinaemia. A betegek 83%-a volt hyperlipoproteinaemiás, ebből a férfiak 55%-a és a nők 28%-a, míg a pozitív családi anamnézis a betegek 47%-ánál volt megfigyelhető, ebből 33%-ban férfi és 14%-ban nő volt (1. ábra). A leggya-

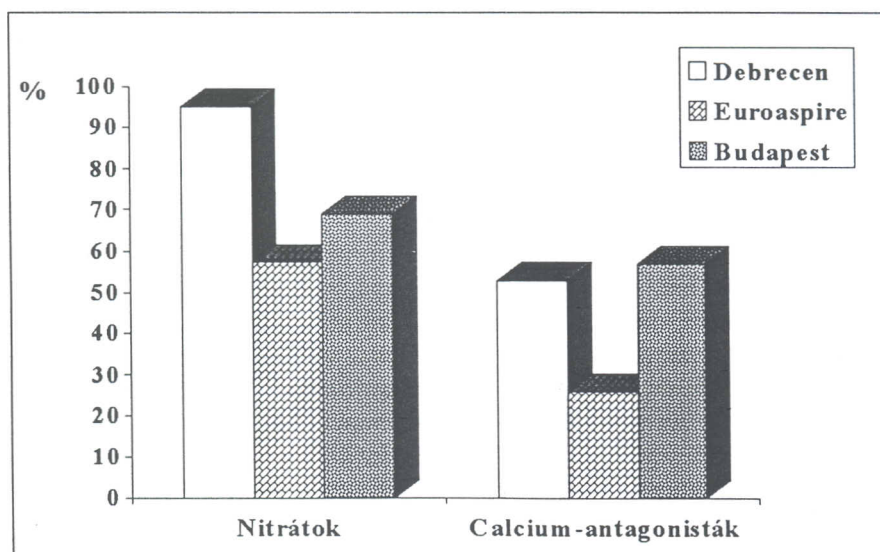


1. ábra. A korai szívinfarktusos betegek rizikófaktorainak gyakorisága

	Összesített	Férfiak	Nők
Betegszám	272	181 (66,7%)	91 (33,3%)
Kor (év)	47,5±8,8	44,6±4,9	50,1±5,3
BMI (kg/2)	29,9±5,9	29,6±4,2	30,7±6,4
Koleszterin (mmol/l)	6,9±1,2	6,83±1,1	7,12±1,4
LDL-C (mmol/l)	4,7±1,2	4,67±1,1	4,91±1,3
HDL-C (mmol/l)	1,19±0,38	1,18±0,36	1,22±0,42
Triglicerid (mmol/l)	2,66±1,8	2,98±2,2	2,02±0,5
Apo A1 (g/l)	1,6±0,37	1,61±0,41	1,59±0,28
Apo B100 (g/l)	1,2±0,3	1,23±0,34	1,18±0,17



2. ábra. A szívinfartusos betegek gyógyszereszedésének százalékos gyakorisága



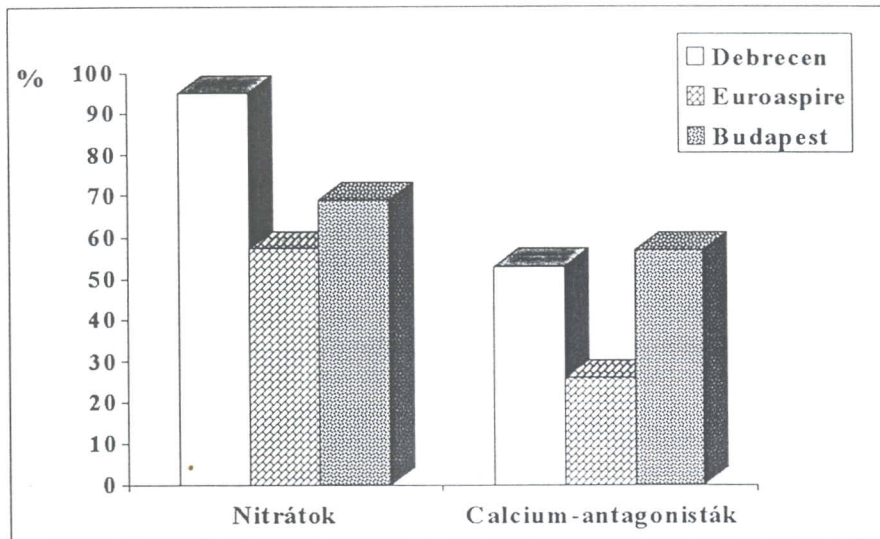
3. ábra. A szívinfartusos betegek gyógyszereszedésének százalékos gyakorisága

korábbi rizikófaktort, a hyperlipidaemiát elemezve azt találtuk, hogy az átlag koleszterin szint $6,9 \pm 1,2$ mmol/l, a HDL-C $1,19 \pm 0,38$ mmol/l, az LDL-C $4,71 \pm 1,2$ mmol/l, míg a triglicerid $2,66 \pm 1,8$ mmol/l volt (1. táblázat). Az alkalmazott gyógyszerek százalékos megoszlását vizsgálva a korai infartuson átesett betegekben azt találtuk, hogy a betegek 80%-a ACE inhibitor, 70%-a aspirin, 67%-a β -receptor blokkoló kezelésben részesült. A Euroaspire adataihoz viszonyítva nagyobb százalékban részesültek betegeink ACE inhibitor (80% vs. 38,6%) és β receptor β -blokkoló (67% vs. 58,2%) kezelésben, míg kisebb százalékban thrombocytá aggregáció gátló (70% vs. 85,5%) kezelésben. A Euroaspire vizsgálatban hazánkat képviselő budapesti kardiológiai központ által kezelt betegek a mi betegeinkhez képest kisebb százalékban részesültek ACE inhibitor (80% vs. 46%) kezelésben és közel azonos mértékben aszpirin (70% vs. 72%) és β (67% vs. 57%) receptor blokkoló kezelésben (2. ábra). A betegeink 95%-a nitrát, 53%-a calcium blokkoló kezelésben részesült. Mindkét szer alkalmazása jelentősen nagyobb volt a Euroaspire adataihoz viszonyítva (95% vs. 57,3%, 53% vs. 25,8%).

A Euroaspire vizsgálatban résztvevő budapesti központhoz viszonyítva is jelentősen magasabb volt a régiókban alkalmazott nitrát készítmények (95% vs. 69%) aránya és közel azonos volt a calcium csatorna blokkolók (53% vs. 57%) aránya (3. ábra). A betegeknek csak 21%-a részesült lipidcsökkentő kezelésben. A Euroaspire adataihoz viszonyítva is jelentős elmaradás volt észlelhető (21% vs. 30,9%). A Magyarországot képviselő budapesti központ által kezelt betegek a régiók betegeihez hasonló arányban részesültek lipidcsökkentő (21% vs. 22,3%) kezelésben (4. ábra).

Megbeszélés

A lipidcsökkentőknek az atherosclerosisra gyakorolt hatását vizsgáló korábbi tanulmányok bizonyították,



4. ábra. A infarctusos betegek lipidcsökkentő gyógyszereinek százalékos gyakorisága

hogyan a lipidcsökkentők képesek lassítani az atherosclerosis progresszióját és javítani a túlélést (20, 21). A lipidcsökkentők alkalmazását illetően a korábbi primer és szekunder preventív tanulmányok kétségeket fogalmaztak meg. Bizonyították a kardiovaszkuláris morbiditásra és mortalitásra gyakorolt kedvező hatást, de az összességét csökkentő hatást nem tudták bizonyítani. Sőt felvetődött annak lehetősége is, hogy a lipidcsökkentő alkalmazása fokozza az erőszakos és a tumoros halálozás gyakoriságát (22). Ezen a téren jelentős áttörést jelentett a Scandinavian Simvastatin Survival Study, melyben 4444 ischaemiás szívbetegségben szenvedő egyént 5.4 évig követték és bizonyították, hogy a napi 20mg vagy 40mg simvastatin 35%-os LDL csökkentés mellett 42%-os kardiovaszkuláris és 30%-os totál mortalitás csökkenést hozott létre a kontrollhoz viszonyítva (23). A WOSCOP tanulmányban 6995 egyént pravastatinnal 5 éven keresztül kezelve azt találták, hogy a kardiovaszkuláris halálozás 38%-kal, míg a totál mortalitás 20%-kal csökkent (24). A statinokkal végzett regressziós tanulmányokban és az előbb említett szekunder preventív tanulmányban észlelt kedvező hatásai miatt az infarctust követő szekunder preventív bázis szereivé váltak. Jelen vizsgálatunkban azt ta-

láltuk, hogy az infarctust követően a betegek 80%-a részesült ACE inhibitor kezelésben (1/3 captopril, 2/3 enalapril). Az infarctuson átesett betegek 53%-a calcium blokkoló, 95%-a nitrát, 67%-a β -blokkoló (mely elsősorban a kardioszelektív metoprolol), 70%-a aspirin (125mg/nap) és csak 21%-a részesült lipidcsökkentő (lovastatin, fluvastatin és fibrát együtt) kezelésben. Eredményeinket összehasonlítva a 9 európai ország kardiológiai centrumában végzett vizsgálatokkal, amelyben azt nézték, hogy milyen a gyógyszeres kezelés CABG, PTCA, AMI után, vagy angina pectorisban (25), azt találtuk, hogy thrombocita aggregáció gátló kezelésben 15,3%-kal, a lipidcsökkentő kezelésben 10%-kal többen részesültek a Euroaspire tanulmányban vizsgált infarctus utáni betegek, mint nálunk. Míg calcium csatorna blokkoló kezelésben 27,2%-kal, ACE inhibitor kezelésben 41,4%-kal, β -receptor blokkoló kezelésben 8,8%-kal, nitrát kezelésben 37,7%-kal részesültek többen a mi régióinkban, mint a Euroaspire tanulmányba bevont betegek. Érdekes, hogy a Euroaspire tanulmányba bevont magyar (budapesti) kardiológiai centrum betegek a legnagyobb százalékban (46,3%) részesültek ACE inhibitor kezelésben, majdnem háromszor gyakrabban, mint a legalacsonyabb arányú finnországi

központ betegek (17,4%). Ehhez viszonyítva is jóval nagyobb százalékban részesültek betegek ACE inhibitor kezelésben, ami azt mutatja, hogy a korábbi nagy tanulmányok által nyújtott adatok meggyőzték orvosainkat arról, hogy az infarctust követő preventívban fontos szerepe van az ACE inhibitor kezelésnek (25). Annak ellenére, hogy eddig meggyőző keményvégpontokat (kardiovaszkuláris és teljes halálozás) vizsgáló prospektív, multicentrikus, nagy beteganyagot felölelő tanulmány nincs a nitrát kezelést illetően, mégis mind az Euroaspire tanulmányban, mind a mi betegekben jelentős szerepet foglal el a nitrát a kezelésben. Az Euroaspire tanulmányban a calcium antagonisták szerényebb részesedését illetően biztosan szerepet játszott a rövidhatású calcium antagonisták kedvezőtlen hatása az AMI-t követő halálozásra. A mi régióinkban észlelt több mint kétszeres részesedés az Euroaspireban vizsgált betegekhez képest meglepő. Feltételezhetően az orvosok kedvezőbb tapasztalata és az irodalomban észlelt ellentmondások miatt figyelhető meg ez az arány. A 9 országból bevont betegek közül az infarctust követő aspirin kezelésben a legkevesebben (72%) a budapesti kardiológiai centrumból bevont betegek részesültek, de az anticoaguláns kezelés gyakorisága legnagyobb a budapesti centrumban volt. A kettő együttesen elérte az európai átlagot. Az előzőekhez képest a mi betegekünkél észlelt alacsonyabb (70%-os) arány a compliance hibával magyarázható.

A modern orvosi kezelésnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás eredményeinek felhasználásával kell történnie. Ezt elsősorban a nagy beteganyagot magába foglaló multicentrikus, randomizált, prospektív, kettős-vak tanulmányok biztosítják. Ezek formálják szemléletünket és módosítják korábbi terápiás szokásainkat. Ez történt a 4S-ben is, amely 1987-ben kezdődött (23). A skandináv orvosok konzervativizmusa miatt az ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegeknek csak 37%-a részesült aspirin kezelésben a tanulmány kezdetekor, míg a tanulmány végére már 56%. Hasonlóan

módosult a β -receptor blokkolók használata (57% és 50%) (26). Az aktuális kezelést ezenkívül befolyásolják a régi szokások, hagyományok. Bár a praktizáló orvosok jelentős mennyiségű naprakész ismerettel rendelkeznek, mégis ezen ismeretek egyes betegek-nél történő alkalmazását a korábbi sztereotípiák jelentős mértékben módosítják. A gyógyszerválasztásban nem elhanyagolható szempont a gyógyszerek ára sem. Az elmúlt 15 évben az akut myocardialis infarctus mortalitása jelentősen csökkent. Ehhez a csökkenéshez hozzájárultak azok az ismeretek, melyeket a nagy randomizált, multicentrikus, prospektív tanulmányok szolgáltatnak. Ezen ismeretek mielőbbi alkalmazása a mindennapi gyakorlatban a betegek jelentős részének sorsát kedvezően befolyásolhatja. Reméljük, hogy a már korábban említett evidenciákat igazoló tanulmányok (4S, WOSCOP) (23, 24) hatására szélesebb körben kerül alkalmazásra a lipidcsökkentő (statin) kezelés az infarctust követő szekunder prevencióban (27), és ez a betegek élettartamának meghosszabbodását és az életminőségének javulását hozza létre régióinkban is.

IRODALOM

1. *ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group*: Randomized trial of intravenous atenolol among 16.027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 2:57-65
2. *Held PH, Hjalmarson A, Ryden L, Swedberg K*: Central hemodynamic effects of metoprolol early in myocardial infarction. A placebo controlled randomized study of patients with low heart rate. *Eur. Heart J.* 1986; 7:937-944
3. *Elwood PC, Renaud S, Sharp DS, Beswick AD, O'Brien JR, Yarnell JW*: Ischaemic heart disease and platelet aggregation. The CEARPHILLY Collaborative Heart Study. *Circulation* 1991; 83:38-44

4. *Teo KK, Yusuf S, Furberg D*: Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270:1589-1595
5. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br. Med. J.* 1994; 308:81-106
6. *Pfeffer JM, Pfeffer MA*: Angiotensin converting enzyme inhibition and ventricular remodeling in heart failure. *Am.J.Med* 1988; 84 (Suppl 3A):37-44
7. *Swedberg K, Sharpe N*: The value of angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of patients with left ventricular dysfunction, heart failure or after acute myocardial infarction. *Eur.Heart J.* 1996; 17:1306-1311
8. *The CONSENSUS II. Study Group*: Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II. (CONSENSUS II). *N.Engl.J.Med.* 1992; 327:678-684
9. *ISIS-4*: A randomized 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. *GISSI-3*: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343:1115-1122
11. *Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, Davis BR, Gelman EM, Goldman S, Flaker GC*: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N.Engl. J. Med.* 1992; 327:669-677
12. *The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators*: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342:821-828
13. *Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaître RN, Smith NL, Wahl PW*: The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274:620-625
14. *Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV*: Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92:1326-1331
15. *The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction*: Effect of verapamil on mortality and major events after myocardial infarction. (The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am.J.Cardiol.* 1990; 66:779-785
16. *Gibson RS, Boden WE, Theroux P, Strauss HD, Pratt CM, Georghade M, Capone RJ, Crawford MH, Schlant RC, Kleiger RE*: Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N.Engl.J.Med.* 1986; 315:423-429
17. *Rapport E*: Influence of long-acting nitrate therapy on the risk of reinfarction, sudden death, and total mortality in survivors of acute myocardial infarction. *Am.Heart J.* 1985; 110:276-286
18. *Kannel WB, Gordon T, Castelli WP*: Role of lipids and lipoprotein fractions in assessing atherogenesis. The Framingham Study. *Prog. Lipid* 1981; 20:339-348
19. *Martin MF, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D*: Serum cholesterol, blood pressure and mortality; implications from a cohort of 361.662 men. *Lancet* 1986, ii: 933-936
20. *Brown BG, Albers JJ, Fischer LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT*: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with levels of apolipoprotein B. *N.Engl.J.Med.* 1990; 323:1289-1298
21. *Vos J, de Feyter PJ, Simoons ML, Tijssen JG, Deckers JW*: Retardation and arrest of progression or regression of coronary artery disease: A review. *Prog.Cardiovasc.Dis.* 1993;35:435-454
22. *Law MR, Thompson SG, Wald NJ*: Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *Br.Med.J.* 1994; 308:373-379
23. *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
24. *Shepherd J, Cobbe SM, Ford JC, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ*: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N.Engl.J.Med.* 1995; 333:1301-1307
25. *Euroaspire Study Group*: A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: Principal results. *Eur.Heart J.* 1997; 18:1569-1582
26. *Kjekshus J, Pedersen TR for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group*: Reducing the Risk of Coronary Events: Evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am.J. Cardiol.* 1995; 76:64C-68C
27. *Wood DA*: Cholesterol lowering does have a role in secondary prevention. *Br. Heart J.* 1995; 73:4-5