

Nitratbehandling ved og etter et akutt hjerteinfarkt

Sammendrag

Bakgrunn. Nitrater har vært en integrert del av behandlingen av iskemisk hjertesykdom i mer enn 130 år.

Materiale og metode. Vi har gjennomgått den relevante litteraturen med henblikk på nytten av nitratbehandling ved hjerteinfarkt.

Resultater og fortolkning. Ved akutt hjerteinfarkt har intravenøs glyseryl-nitratbehandling gunstige hemodynamiske effekter, og i noen studier har man funnet at nitrater reduserer infarktstørrelsen. Hvorvidt dette kan bedre overlevelsen, er imidlertid usikkert. En metaanalyse fra 1988 viste 35 % redusert dødelighet ved tidlig intravenøs nitratbehandling i forløpet av et akutt hjerteinfarkt. Nyere og større studier har ikke kunnet dokumentere positiv effekt. En årsak til denne diskrepansen kan være at i de siste undersøkelsene ble omtrent halvparten av kontrollpersonene, som for øvrig hadde lav dødelighet, behandlet med glyserylnitrat (nitroglyserin). De fleste pasientene ble i tillegg behandlet med trombolytika og blodplatehemmere. Intravenøs glyserylnitratbehandling anbefales på bakgrunn av nåværende viten de første 24 timene etter et akutt hjerteinfarkt samt hos pasienter med residiverende iskemi, ukontrollert hypertensjon og hjertesvikt.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Interessekonflikter: Se til slutt i artikkelen

Knud Landmark

k.h.landmark@labmed.uio.no

Åsmund Reikvam

Institutt for farmakoterapi

Universitetet i Oslo

Boks 1065 Blindern

0316 Oslo

Glyserylnitrat (nitroglyserin), som ble oppfunnet av Alfred Nobel, har to meget forskjellige anvendelsesområder: et som et eksplosivt preparat (dynamitt) og et annet som legemiddel.

I Norge er det innen nitratgruppen registrert glyserylnitrat (som tabletter og plaster, i sprayform og til intravenøst bruk) og de langtidsvirkende preparatene isosorbiddinitrat og isosorbidmononitrat. Nitrater brukes i profylakse og behandling av angina pectoris, i behandlingen av ustabil angina pectoris samt ved og etter et akutt hjerteinfarkt med/uten hjertesvikt. Vi skal i denne artikkelen konsentrere oss om de medisinske aspekter vedrørende nitrater i behandlingen av pasienter ved og etter et akutt hjerteinfarkt.

Nitrater har vært en integrert del i behandlingen av iskemisk hjertesykdom i mer enn 130 år. Den første som beskrev den gunstige effekten av amylnitrat hos pasienter med angina pectoris, var Thomas Lauder Brunton i 1867 (1), og i 1879 ble glyserylnitrat tatt i bruk (2). Kunnskapen om nitrater har økt betydelig, særlig de siste 20 årene, og spesielt etter at man fant at nitrogenmonoksid (NO) er det aktive molekylet som forårsaker vasodilatasjon (3–5). I de siste årene har preparatet kommet noe i skyggen av nyere legemidler.

Virkningsmekanismer for nitrater

Nitrater trenger metabolisering før de kan avgi NO, og dette skjer særlig i vener og store koronararterier og mindre uttalt i arterioler (6). I 1980-årene ble det vist at NO frigjøres også fra intakt endotel (endotelderivert relakserende faktor) (3–5, 7). Nitrater nedsetter tonus i glatt muskulatur, særlig i vener og i store til middels store arterier, hvilket gjør at virkningsprofilen blir preget av dilatasjon i vener og arterier (aorta og koronararterier) (6, 8). Effekten på motstandskar (arterioler) er liten før man kommer opp i høye doser. De hemodynamiske effektene av nitratbehandling i forbindelse med hjerteinfarkt ble først beskrevet av Chatterjee og medarbeidere i 1973 i en studie av 38 infarktpasienter som utviklet hjertesvikt (9). De fant at nitroprussidinfusjon

reduserte lungearterietrykket, fyllingstrykket i venstre ventrikel og perifer karmotstand samtidig som minuttvolumet økte. Disse funnene er senere blitt bekreftet i flere studier hvor nitrater hos pasienter med koronarsykdom reduserte systolisk blodtrykk, fyllingstrykket og veggensjonen i venstre hjertekammer, økte den kollaterale blodstrømmen og bedret surstofftilførselen til iskemiske områder samtidig som surstoffbehovet avtok (6, 10–12). Nitrater forårsaker ikke redistribusjon av blod fra stenotiske til normale koronararterier (10). Koronar arteriespasme kan spille en betydelig rolle ved akutte koronarokklusjoner i forløpet av et hjerteinfarkt, og intrakoronar infusjon av isosorbiddinitrat dilaterte koronarkar i løpet av ett til to minutter hos slike pasienter (13).

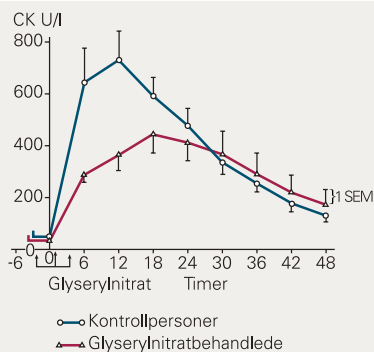
Også i dyreforsøk fant man at både glyserylnitrat og isosorbidmononitrat reduserer fyllingstrykket i venstre hjertekammer, øker den kollaterale blodstrømmen, bedrer venstre ventrikkels funksjon, hindrer remodelering og reduserer infarktstørrelsen etter eksperimentelt fremkalt hjerteinfarkt (14, 15).

Andre faktorer kan også være gunstige og bidra til å redusere infarktstørrelsen. Ved et akutt hjerteinfarkt finnes økt blodplateaktivitet (16), og ved å avgi NO vil glyserylnitrat redusere plateaktiviteten (16–21). NO beskytter LDL-kolesterol mot oksidasjon, hemmer leukocyt-endotel-interaksjon, danning av vekstfaktorer og reduserer vekst av glatte muskelceller (22–26). Via disse mekanismene kan NO forhindre utvikling av



Hovedbudskap

- Nitrater inngår i behandlingen av stabil og ustabil angina pectoris samt i behandlingen av akutt hjerteinfarkt med/uten hjertesvikt
- Nitrater reduserer fyllingstrykket i venstre ventrikel, øker kollateral blodgjennomstrømming og bedrer surstofftilførselen til iskemiske områder i hjertet samtidig som minuttvolumet øker
- Nitrater har gunstige effekter på blodplater og på metabolske og cellulære prosesser i karveggen
- Nitrater kan redusere størrelsen på et hjerteinfarkt, men studier av overlevelse har gitt sprikende resultater, og dette spørsmålet er ikke endelig avklart

Figur 1

Kreatinkinase (CK)-verdier hos ni infarkt-pasienter behandlet med glycerylnitrat innen åtte timer etter infarktdebut og hos 13 kontrollpersoner som ikke fikk dette medikamentet. U/l er units (enheter)/liter, SEM er standardfeil. Etter Bussmann og medarbeidere (28)

aterosklerose. Hos griser reduserte nitrater plateavleiring i arterieveggen etter skade forårsaket av ballongangioplastikk (20). Den gunstige virkningen av nitrater ved akutte koronare hendelser kan derfor skyldes en kombinasjon av effekter på plateagregasjon, vaskulær tonus og de omtalte metabolske og cellulære effektene.

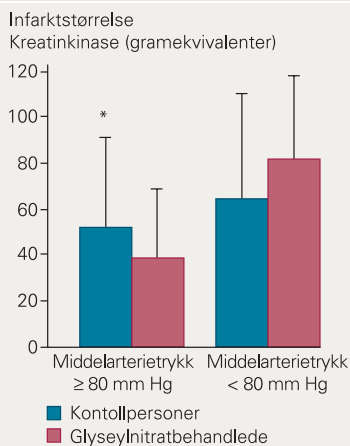
Nitrater ved akutt hjerteinfarkt

Jo tidligere nitratbehandlingen startes i forløpet av et akutt hjerteinfarkt, desto bedre synes resultatet å bli (14, 27). I et arbeid som omfattet 22 pasienter (ni pasienter fikk glycerylnitrat og 13 pasienter tjente som kontrollpersoner), behandlet innen åtte timer etter infarktdebut, var infarktstørrelsen målt enzymatisk (maksimal kreatinkinase og kreatinkinase-MB) i gjennomsnitt redusert

med 30 % (fra 69 til 48 gramekvivalenter kreatinkinase) (28) (fig 1). En ulempe ved denne studien er naturligvis de få inkluderte pasientene.

Liknende funn er gjort i en annen studie, hvor lavdose glycerylnitrat i forløpet av et akutt hjerteinfarkt reduserte infarktstørrelsen og alvorlige komplikasjoner (hypotensjon, kardiogent sjokk, bradykardi og hjerteblokk) under sykehusoppholdet (14, 29). Ved doser som fremkalte hypotensjon (middelarterie-trykk < 80 mm Hg), var det imidlertid ingen gunstig effekt av glycerylnitrat. Ved særlig lave trykkverdier var det en økning av infarktstørrelsen på grunn av dårlig myokardperfusjon (fig 2). Pasientene fikk ikke trombolytisk behandling i noen av disse studiene.

Det er mulig at glycerylnitrat ved et akutt hjerteinfarkt kan påvirke effekten av trombolytisk behandling ugunstig, men basert på de funn som er gjort, er dette uavklart. I en større undersøkelse oppnådde pasienter som fikk behandling med alteplase og glycerylnitrat 44 % reperfusjon, mot 91 % hos dem som bare fikk alteplase (30). Disse resultatene kunne imidlertid ikke gjenfinnes i en eldre studie, hvor samtidig intrakoronar administrering av streptokinase og isosorbiddinitrat hadde en gunstig effekt på rekanalisering av koronarkar hos pasienter med et akutt hjerteinfarkt (13). I en randomisert studie reduserte isosorbiddinitrat signifikant infarktstørrelsen hos pasienter som ikke oppnådde revaskularisering ved behandling med streptokinase (31). Hos infarktpasienter som i tillegg til heparin fikk nitrater (isosorbiddinitrat og glycerylnitrat), var det færre som døde og som utviklet angina pectoris og hjertesvikt (32). I en studie hvor 301 pasienter med akutt hjerteinfarkt ble inkludert (97 % fikk trombolytisk behandling), ble det hos pasienter med ikke-Q-bølgeinfarkter funnet en signifikant redusert infarktstørrelse målt enzymatisk (hydroksybutyratdehydrogenaseaktivitet) hos dem behandlet med isosorbiddinitratinfusjon (33). Et nylig publisert arbeid har dokumentert at tre måneders behandling med isosorbid-5-mononitrat pluss en angiotensinkonvertasehemmer (ACE-hemmer) etter et akutt hjerteinfarkt hadde gunstigere effekt enn behandling bare med ACE-hemmer og placebo på remodelering av venstre ventrikel (end-diastolisk og endesystolisk volum, ejeksjonsfraksjonen), som er en av hoveddeterminantene for utvikling av hjertesvikt (34).

Figur 2

Effekt av glycerylnitratinfusjon på infarktstørrelse (kreatinkinase gramekvivalenter $\pm$ standardavvik) hos individer med middelarterie trykk $\geq$ og < 80 mm Hg. Etter Jugdutt (14). * $p < 0,005$

og 24 % (ikke-statistisk signifikant) hos dem som hadde fått intravenøs behandling med henholdsvis glycerylnitrat (sju studier) og nitroprussid (tre studier) (27) (fig 3).

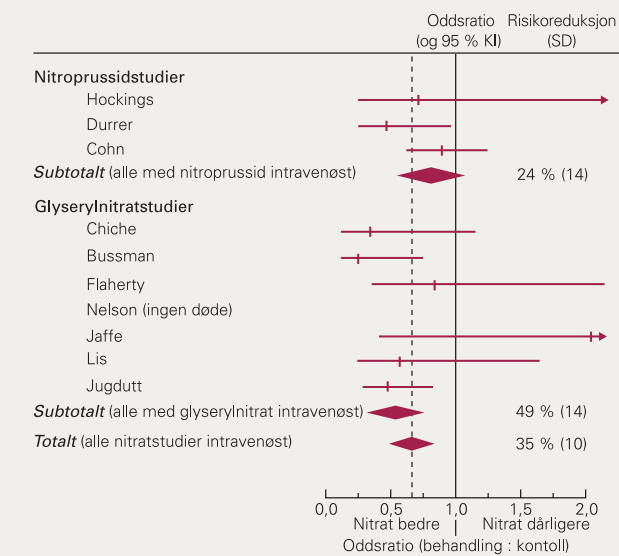
Observasjonstiden varierte fra noen få dager til 18 måneder. Bare i få av disse eldre studiene fikk pasientene acetylsalisylsyre, β -blokkere eller trombolytisk behandling, og hos kontrollpasientene var dødeligheten høy, i glycerylnitrat- og nitroprussidgruppen henholdsvis 20,5 % og 17,8 %. På grunn av dette er det vanskelig å ekstrapolere funnene fra 1980-årene til dagens medisinske virkelighet, der medikamentkombinasjonene er annerledes.

Glycerylnitratbehandling ved et akutt hjerteinfarkt bedret ettårsoverlevelse hos pasienter med fremre- men ikke hos dem med nedreveggsinfarkt (14) (fig 4). Årsakene til dette kan være flere. Blant annet var dødeligheten ved fremreveggsinfarkt betydelig større enn ved nedreveggsinfarkt, slik at det her var mest å hente ved hemodynamisk avlastning (fig 4). Videre kan det spesielle blodstrømsmønsteret i høyre koronararterie (lavt trykk i høyre ventrikel), som forsyner nedre vegg, også være av betydning (35). I denne studien fikk ingen av kontrollpasientene glycerylnitrat ved innleggelsen (14). Alle fikk morfin og lidokain samt oksygen på maske, men ingen fikk acetylsalisylsyre eller trombolytisk behandling.

Disse gunstige resultatene av nitratbehandling på dødeligheten hos infarktpasienter kunne man imidlertid ikke påvise i to nyere megastudier som omfattet om lag 77 000 postinfarktpasienter (36, 37). I én av disse studiene (GISSI-3), som rekrutterte nær 20 000 pasienter, ble det først gitt glycerylnitrat de første 24 timene etter symptomdebut, og deretter transdermal glycerylnitrat i seks uker (36). Sett mot kontrollpersoner (åpen kontroll) var det ingen reduksjon i totaldød eller det kombinerte endepunktet død pluss klinisk hjertesvikt eller utbredt venstre ventrikkelskade. Dødeligheten hos kontrollpersonene var bare 7,2 %. Ved glycerylnitrat kombinert med lisinopril var effekten på totaldød og det kombinerte endepunktet i forhold til kontrollpersonene signifikant større enn ved lisinopril alene. Det er verdt å merke seg at hele 57 % av kontrollpersonene brukte glycerylnitrat. Trombolytisk behandling, acetylsalisylsyre og β -blokkere ble gitt til henholdsvis 72 %, 84 % og 31 %.

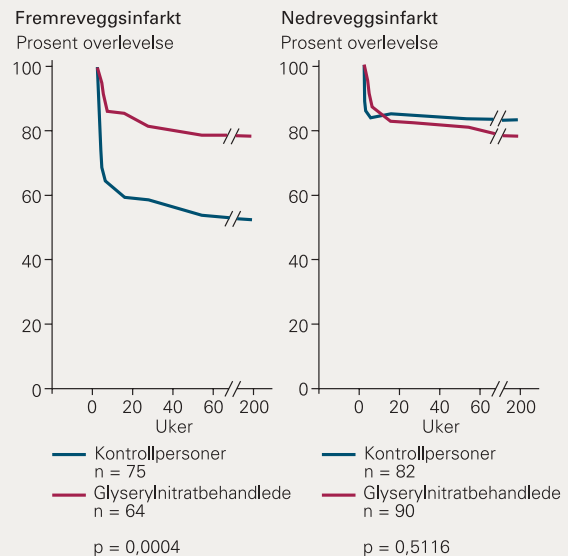
I ISIS-4 studien, som var placebokontrollert, ble vel 58 000 pasienter med mistanke om et akutt hjerteinfarkt inkludert og fulgt i til sammen 12 måneder (37). Studien hadde en $2 \times 2 \times 2$ faktoriell design, og behandlingen, som ble startet innen 24 timer etter symptomdebut, besto av kaptopril, isosorbidmononitrat og magnesiumsulfat mot placebo. Fem ukers behandling med isosorbidmononitrat hadde ingen effekt på kumulativ dødelighet, som i placebogruppen var ca. 7,5 %. Behandling med trombolytika og blodplatehemmere ble gitt til henholdsvis

Figur 3



Effekter av intravenøs nitroprussid- og glycerylnitratbehandling på dødelighet (oddsratio og 95 % konfidensintervall) hos infarktpasienter i randomiserte kliniske studier. Etter Yusuf og medarbeidere (27). De arbeidene metaanalysen er basert på finnes referert i publikasjonen

Figur 4



Overlevelseskurver for glycerylnitrat- og kontrollgrupper i relasjon til infarktlokalisasjon. n = antall pasienter. Etter Jugdutt (14)

70 % og 94 %. Også i denne studien var inn- tak av nitrater høyt; 60 % av pasientene i de tre gruppene fikk denne behandlingen ved randomiseringen (54 % intravenøst og 6 % oralt eller transdermalt). Således kan bruk av nitrater hos kontrollpersoner ha påvirket de funn som ble gjort i disse to store studiene.

En retrospektiv post hoc-analyse av to andre studier har indikert at nitratbehandling kunne øke dødeligheten etter et hjerteinfarkt (38–40). I en observasjonsstudie hvor pasienter med hjerteinfarkt eller ustabil angina ble fulgt i 26 måneder, var hasardratioen for hjertedød hos nitratbehandlede pasienter 3,78 (signifikant), etter justering for potensielle konfunderende faktorer (38, 40). I den andre undersøkelsen som var prospektiv, randomisert og hvor formålet var å undersøke effekten av diltiazem på endepunktene dødelighet og reinfarkt etter et hjerteinfarkt, var risikoratio for død etter vel 2,5 år 1,61 (signifikant) (38, 39). Langtidsvirkende nitrater ble brukt hos henholdsvis 45 % og 55 % av pasientene i de to studiene. Da ingen av disse to studiene (39, 40) var designet for å undersøke effekten av nitrater på hjertedød, må funnene vurderes meget kritisk. Det var blant annet ikke kjent hvorfor nitrater ble forskrevet i disse studiene, og det er også mulig at pasientene som fikk disse medikamentene, hadde en mer alvorlig underliggende koronarsykdom (38).

Konklusjon

Administrert i korrekte doser har nitrater gunstige hemodynamiske og metabolske effekter på pasienter med akutt hjerteinfarkt. Både dyreeksperimentelle og humane undersøkelser indikerer at nitrater har infarkt-

reducerende egenskaper. Hvorvidt behandlingen med nitrater bedrer overlevelsen, er imidlertid usikkert. På bakgrunn av tilgjengelig litteratur anbefales intravenøs glycerylnitratbehandling de første 24 timene etter et akutt hjerteinfarkt samt til pasienter med residiverende iskemi, ukontrollert hypertensjon og hjertesvikt (41).

Interessekonflikt

Begge forfatterne har mottatt reisestøtte og/eller konsulenthonorar fra ett eller flere av følgende firmaer som markedsfører nitrater: Pharmacia, AstraZeneca, Roche.

Litteratur

1. Brunton TL. On the use of amyl in angina pectoris. *Lancet* 1867; 97–8.
2. Murrell W. Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1879; 80–1.
3. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 9265–9.
4. Furchtgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–6.
5. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664–6.
6. Bassenge E, Zanzinger J. Nitrates in different vascular beds, nitrate tolerance, and interactions with endothelial function. *Am J Cardiol* 1992; 70: 23B–29B.
7. Furchtgott RF. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA* 1996; 276: 1186–8.
8. Abrams J. Hemodynamic effects of nitroglycerin and long-acting nitrates. *Am Heart J* 1985; 110: 216–24.
9. Chatterjee K, Parmley WW, Ganz W, Forrester J, Walinsky P, Crexells C et al. Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1973; 48: 1183–93.

10. Fujita M, Yamanishi K, Inoko M, Miwa K. Preferential dilation of recipient coronary arteries of the collateral circulation by intracoronary administration of nitroglycerin. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 631–5.
11. Fallen EL, Nahmias C, Scheffel A, Coates G, Beauland R, Garnett ES. Redistribution of myocardial blood flow with topical nitroglycerin in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995; 91: 1381–8.
12. Abrams J. Beneficial actions of nitrates in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 31C–37C.
13. Hackett D, Davies G, Chierchia S, Maseri A. Inter-mittent coronary occlusion in acute myocardial infarction. Value of combined thrombolytic and vasodilator therapy. *N Engl J Med* 1987; 317: 1055–9.
14. Jugdutt BI. Intravenous nitroglycerin unloading in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 52D–63D.
15. Jugdutt BI, Khan MI, Jugdutt SJ, Bliston GE. Impact of left ventricular unloading after late reperfusion of canine anterior myocardial infarction on remodeling and function using isosorbide-5-mononitrate. *Circulation* 1995; 92: 926–34.
16. Langford EJ, Wainwright RJ, Martin JF. Platelet activation in acute myocardial infarction and unstable angina is inhibited by nitric oxide donors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 51–5.
17. Hampton JR, Harrison MJG, Honour AJ, Mitchell JRA. Platelet behaviour and drugs used in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 1967; 1: 101–7.
18. Andrews R, May JA, Vickers J, Heptinstall S. Inhibition of platelet aggregation by transdermal glyceryl trinitrate. *Br Heart J* 1994; 72: 575–9.
19. Diodati J, Thérault P, Latour J-G, Lacoste L, Lam JYT, Waters D. Effects of nitroglycerin at therapeutic doses on platelet aggregation in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 683–8.
20. Lam JYT, Chesebro JH, Fuster V. Platelets, vasoconstriction, and nitroglycerin during arterial wall injury. *Circulation* 1988; 78: 712–6.
21. Lerman A, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992; 86 (suppl 6): III 12–9.
22. Lüscher TF, Noll G. Endothelium dysfunction in the coronary circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (suppl 3): 16–26.

>>>

23. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo J-p, Lefer AM Nitric oxide protects against leucocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1652–9.
24. Scott-Burden T, Vanhoutte PM. The endothelium as a regulator of vascular smooth muscle proliferation. *Circulation* 1993; 87 (suppl 2): 51–5.
25. Nakaki T, Nakayama M, Kato R. Inhibition by nitric oxide and nitric oxide-producing vasodilators of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1990; 189: 347–53.
26. Mellion BT, Ignarro LJ, Ohlstein EH, Pontecorvo EG, Hyman AL, Kadowitz PJ. Evidence for the inhibitory role of guanosine 3',5'-monophosphate in ADP-induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. *Blood* 1981; 57: 946–55.
27. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988; 1: 1088–92.
28. Bussmann W-D, Passek D, Seidel W, Kaltenbach M. Reduction of CK and CK-MB indexes of infarct size by intravenous nitroglycerin. *Circulation* 1981; 63: 615–22.
29. Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation* 1988; 78: 906–19.
30. Nicolini FA, Ferrini D, Ottani F, Galvani M, Ronchi A, Behrens PH et al. Concurrent nitroglycerin therapy impairs tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 662–6.
31. Hildebrandt P, Torp-Pedersen C, Joen T, Iversen E, Jensen G, Jeppesen D et al. Reduced infarct size in nonperfused myocardial infarction by combined infusion of isosorbide dinitrate and streptokinase. *Am Heart J* 1992; 124: 1139–44.
32. Zharov EI, Vertkin AL, Martynov AI, Salnikov SN. Comparative evaluation of intravenous isosorbide dinitrate and nitroglycerin in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology* 1991; 79 (suppl 2): 63–9.
33. Morris JL, Zaman AG, Smyllie JH, Cowan JC. Nitrates in myocardial infarction: influence on infarct size, reperfusion, and ventricular remodeling. *Br Heart J* 1995; 73: 310–9.
34. Latini R, Maggioni AP, Staszewsky L, Labarta V, Marino P, Cremonesi G et al. The association of isosorbide-5-mononitrate to an ACE inhibitor started early after myocardial infarction improves left ventricular structure and function over three months: The Delapril and Remodelling in Acute myocardial Infarction (DRAM) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (suppl A): 287A.
35. Barbash GI, Reiner J, White HD, Wilcox RG, Armstrong PW, Sadowski Z et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the «smoker's paradox» from the Gusto-I Trial, with angiographic insights. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1222–9.
36. 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; 342: 1115–22.
37. 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: 669–85.
38. Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW, Kinoshita M, Kawai C. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: a study using databases from two large-scale postinfarction studies. *Am Heart J* 1999; 138: 577–85.
39. The Multicenter Diltiazem Post-infarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385–9.
40. Nakamura Y, Kawai C, Moss AJ, Raubertas RF, Brown MW, Kinoshita M et al. Comparison between Japan and North America in the posthospital course after recovery from an acute coronary event. *Int J Cardiol* 1996; 55: 245–54.
41. Levinson AD, Velianou JL, Yusuf S. Nitrates. I: Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Ridker PM, red. *Clinical trials in cardiovascular disease*. London: Saunders, 1999: 131–44.