

長期予後を見据えた虚血性心疾患治療の update : 高血圧症

出島 徹¹, 田村 功一²

Dejima T, Tamura K: Management of hypertension for patients with coronary artery disease. J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 228-233

I. はじめに

高血圧は、虚血性心疾患の発症の危険因子として重要であり、冠動脈硬化を促進するとともに、後負荷および心筋酸素需要を増大させ、虚血性心疾患のリスクを増加させるため、降圧目標までの確実な降圧治療が最重要である。また、虚血性心疾患の発症には、高血圧以外の危険因子も関与しており、虚血性心疾患の発症予防には、降圧目標までの確実な降圧治療とともに、糖尿病や脂質代謝異常などの危険因子の治療が重要である。また、高血圧は、心筋梗塞後の心破裂やうっ血性心不全などの合併症を増加させるので、心筋梗塞発症後は特に適切な治療が必要である。

II. 冠動脈疾患の予防

1. 合併症のない高血圧患者

リスク因子・合併症のない高血圧患者の場合、冠動脈疾患の予防には、薬剤の種類およびその組合せを問わず、血圧 140/90 mmHg 未満が降圧目標となる (Class IIa)。合併症のない高血圧患者を対象とした臨床試験は現在まで数多く行われており、利尿薬については主に老年者に対する臨床試験が行われており、いずれも有効であるとの結果が得られている。β 遮断薬に関しては HEP¹⁾、MAPHY²⁾ という、主にヨーロッパを中心に行われてきた臨床試験においてその有用性は既に証明されている。カルシウム拮抗薬に関しても、ここ数年の間に Syst-Eur³⁾、NICS-EH⁴⁾ 等において、長時間作用型のカルシウム拮抗薬が、合併症のない患者において非常に有用であることがわかっている。しかし、短時間作用型カルシウム拮抗薬に関しては、Furberg らのメタアナリシス⁵⁾ などの結果から、好ましくないとされている。

2. リスク因子を有する高リスク高血圧患者

冠動脈疾患の高リスク患者の高血圧 (糖尿病や CKD 合併の場合、あるいは、頸動脈硬化、腹部大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症合併の場合など) については、ACE 阻害薬、

ARB、カルシウム拮抗薬、またはサイアザイド系利尿薬の単独投与、あるいはそれらの併用投与が適応となり、血圧 130/80 mmHg 未満が降圧目標となる (Class IIa)。冠動脈疾患のリスク因子を伴う高血圧に関する臨床研究として、INSIGHT⁶⁾、ALLHAT⁷⁾ がある。INSIGHT は、高血圧以外に冠動脈疾患のリスク因子を一つ以上有する患者に対する大規模臨床試験で、カルシウム拮抗薬のニフェジピン GITS (長時間作用型の腸溶剤) と利尿薬を比較したものである。一次エンドポイントである合併症予防効果はほぼ同等であったが、心不全や心筋梗塞など心機能障害を有する高血圧例に関しては、利尿薬のほうが予防効果において優れている傾向がみられた。一方、耐糖能異常や高尿酸血症、低カリウム血症といった代謝への影響や、いわゆる服薬のコンプライアンスに関しては、カルシウム拮抗薬のほうが優れている傾向があり、一長一短といえる。また ALLHAT は、利尿薬、カルシウム拮抗薬、ACE 阻害薬、α 遮断薬を比較した大規模試験で、α 遮断薬は利尿薬との比較において、一次エンドポイントの致死性冠動脈疾患および非致死性心筋梗塞の発症では有意差はなかったが、二次エンドポイント、とくに心不全発症において、利尿薬に比べて相対危険度が有意に高いことが判明したため、試験が中止されている。

最近約 3,000 名以上の日本人高リスク高血圧患者を対象として、ACE 阻害薬を含めた通常治療群と ARB バルサルタン治療群について比較検討した Jikei Heart Study の結果が報告されたが、約 3 年の試験期間中、複合一次エンドポイントに加えて脳血管疾患、そして狭心症あるいは心不全増悪による入院などにおいて、ARB バルサルタン治療群において良好な結果が得られ、日本発の ARB の有用性を示した大規模臨床試験として意義深いと考えられる⁸⁾。

なお、心筋虚血存在下では、血圧、特に拡張期血圧の下げすぎは冠灌流が拡張期に行われることもあって、いわゆる J カープ現象を示す可能性が指摘されていた。しかし HOT study⁹⁾ によって、少なくとも 139/83 mmHg まではイベント発症率は減少することが示された。一方、拡張期血圧 60 mmHg 未満への降圧は、特に心筋虚血の存在が疑われる場合には注意を要することが、最近の AHA の治療

¹ 焼津市立総合病院循環器科 (〒 425-8505 焼津市道原 1000), ² 横浜市立大学医学研究科循環器・腎臓内科学 (〒 236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9)

ガイドラインにも記載されている (Class IIa)¹⁰⁾.

III. 安定狭心症

安定狭心症の患者に対しては、 β 遮断薬と ACE 阻害薬または ARB との組合せで、血圧 130/80 mmHg 未満へのコントロールが目標となる。狭心症を伴う冠動脈病変を有する患者の高血圧治療には、 β 遮断薬が第一選択となる¹¹⁾。 β 遮断薬は心臓の β_1 受容体を遮断し、心拍数、血圧、心筋収縮力を低下させることによって、心筋の酸素需要を減少させ、さらに拡張期冠動脈血流の増加をもたらす。したがって、本症に対しては β 選択性の β 遮断薬が望ましい。ただし、急性心不全、気管支喘息、閉塞性動脈性疾患には禁忌となっている。

狭心症の原因として器質的冠動脈狭窄と冠攣縮があり、わが国では冠攣縮が関与する場合が多いとされているが、両者がともに関与している場合が少なくない。冠攣縮による狭心症にはカルシウム拮抗薬が著効するので、この場合の高血圧の治療にはカルシウム拮抗薬が第一選択となる。カルシウム拮抗薬は冠拡張作用、血圧低下による心筋酸素消費量減少により抗狭心症作用を発揮する。一部のカルシウム拮抗薬には徐拍化作用もある。器質的冠動脈狭窄が原因の狭心症の場合には、カルシウム拮抗薬と β 遮断薬のどちらも有効である。 β 遮断薬は冠攣縮を悪化させるので、狭心症の機序が不明な場合にはカルシウム拮抗薬あるいはカルシウム拮抗薬と β 遮断薬の併用を行う。

カルシウム拮抗薬のなかでは、反射性頻脈が少なく作用が持続するという利点のある、長時間作用型のカルシウム拮抗薬を選択する。短時間作用型のカルシウム拮抗薬は急激な降圧や反射性頻脈によって心筋虚血が悪化する可能性がある。最近では、長時間作用型のカルシウム拮抗薬の抗酸化作用や抗動脈硬化作用が注目されており、PREVENT 試験¹²⁾ や CAMELOT 試験¹³⁾ などの大規模臨床試験でも虚血性心疾患に対する有効性が報告されている。冠動脈疾患患者を対象にアムロジピンとエネラプリルを比較した CAMELOT 試験¹³⁾ では、サブスタディとして、血管内超音波法 (IVUS) により、冠動脈におけるアテローム性動脈硬化病変の容積変化が検討された¹⁴⁾。粥腫容積の変化率については血圧値の異なる患者群の間に有意差が認められた。粥腫容積は高血圧の患者群では試験開始時から有意に増加したが、前高血圧の患者群では大きな変化はみられず、正常血圧の患者群では有意な減少がみられた。この結果より、ハイリスク例における血圧管理は 140/90 mmHg 未満ではなく、正常 (至適) 血圧まで低下させる必要があるといえる。

安定狭心症に使用される薬剤のうち、抗血小板薬やスタチンは予後改善のエビデンスがある。一方、ACE 阻害薬や ARB は高血圧や心不全の治療には欠かせない薬剤であるが、虚血性心疾患の慢性期の治療薬として、高血圧と心不全が認められない場合にも用いるメリットがあるかどう

かは、大規模臨床試験の見解に一致が認められていない。つまり、2000 年に報告された HOPE 試験¹⁵⁾ では、心不全のない約 9000 人 (平均 66 歳) を ACE 阻害薬群とプラセボ群に分けて予後を観察している。動脈硬化性疾患の既往があるか、糖尿病を含む複数の心血管危険因子があることがエントリーの条件となっている。結果として、両群間で血圧の差は実質的にはなかったにもかかわらず、ACE 阻害薬群での死亡率や心筋虚血のイベントはプラセボ群よりも有意に低かった。このことは、高血圧治療や心不全治療を介さない ACE 阻害薬の抗動脈硬化作用の存在を意味するものである。ところが、PEACE 試験¹⁶⁾ では、心不全のない冠動脈疾患においては ACE 阻害薬 (トランドラプリル) の使用が死亡率、心血管系イベントの発生率に大きなインパクトをもたないと結論づけられている。このトライアルは、心筋梗塞の既往や CABG・PCI の経験がある左室駆出分画 (EF) 40% を超える 8290 人を対象としている。総イベント発生率はトランドラプリル群で 21.9%、プラセボ群で 22.5% となっていた。

したがって、今年発表された AHA の治療ガイドラインにおいては、ACE 阻害薬および ARB とともに安定狭心症患者においては、特に糖尿病あるいは左室収縮能低下を合併している場合において、投与が推奨されており (Class I)¹⁰⁾、一方、今年発表された最新の ESH/ESC 高血圧治療ガイドラインにおいては、ACE 阻害薬および ARB とともに安定狭心症に対する第一選択薬には挙げられていない¹⁷⁾。

IV. 不安定狭心症 / 非 ST 上昇型心筋梗塞

不安定狭心症 / 非 ST 上昇型急性冠症候群に対する薬物治療は、抗狭心症薬である β 遮断薬、硝酸薬、カルシウム拮抗薬などによる冠動脈狭窄による心筋虚血の改善と、アスピリン、チクロピジン、ヘパリンなどの抗血栓薬による冠動脈内血栓に対する治療とに分けられる。不安定狭心症 / 非 ST 上昇型急性冠症候群は、病態として血栓が関与しているが、血栓溶解療法は推奨されていない。血行動態が安定していることを条件に、不安定狭心症 / 非 ST 上昇型心筋梗塞に対しては、 β 遮断薬と ACE 阻害薬あるいは ARB の併用で、血圧 130/80 mmHg 未満への降圧が目標とされる。

禁忌でない限りすべてのタイプの急性冠症候群に対して、 β 遮断薬を投与すべきであり、さらに β 遮断薬は血行再建術の必要に関わらず投与 (Class I)、頻脈性不整脈や高血圧に対しては β 遮断薬の静脈投与を行うべきである (Class IIa)。静脈投与せずに経口 β 遮断薬から投与開始してもよい。心不全やショック状態である場合は、それらが改善し安定化するまでは β 遮断薬の使用は控えるべきであり、心不全患者の血圧コントロールには利尿薬の使用が可能である。患者が安定した後は、経口 β 遮断薬を少量から開始し投与量を調節する¹⁸⁾。それによって、30 日後の死亡率改善効果が証明されている ACE 阻害薬をより早期

に投与することが可能となる。β遮断薬の禁忌は中等度から重度の左心不全と肺浮腫、徐脈(<60/分)、低血圧(収縮期血圧<100 mmHg)、末梢循環不全兆候、PR間隔>0.24秒の1度房室ブロック、2度もしくは3度の房室ブロックおよび気道過敏症である。

頻繁に虚血症状を繰り返す不安定狭心症/非ST上昇型急性冠症候群の患者で、β遮断薬が使用禁忌である場合、長時間作用型カルシウム拮抗薬が投与可能である。ただし、これは重症左室機能不全や他の禁忌がない場合のみ可能となる。また、β遮断薬単独で虚血や高血圧がコントロールできない場合も、長時間作用型ジヒドロピリジン誘導体のカルシウム拮抗薬が用いられる。サイアザイド系利尿薬も血圧コントロールに加えることができる。

血行動態が安定している下記(1)~(4)の患者は、ACE阻害薬(Class I)またはARB(Class I)投与の対象となり、両者ともに長期にわたる服用によりレニン-アンジオテンシン系阻害による慢性期における心血管系リモデリング抑制効果が発揮される。

- (1)前壁心筋梗塞
- (2)高血圧
- (3)左室機能障害または心不全の所見¹⁸⁾
- (4)糖尿病を認める患者¹⁸⁾

一方、不安定狭心症/非ST上昇型急性冠症候群に対する降圧目標は、130/80 mmHg未満であるが、拡張期血圧が上昇した急性冠症候群の患者の降圧は時間をかけて慎重に行う必要があり、拡張期血圧が60 mmHg未満では心筋虚血が増悪する危険性を考慮する必要がある。また、高齢者の脈圧の大きい高血圧患者の降圧において、収縮期血圧の過度の降圧は、結果として拡張期血圧60 mmHg未満への降圧に至ってしまう可能性があり、その場合、拡張期血圧の過度の降圧(<60 mmHg)は冠血流の減少を招き、結果として心筋虚血を悪化させてしまう可能性がある(Class IIa)。

なお、高血圧患者に対して、急性冠症候群の治療薬であるニトログリセリン、抗凝固剤、抗血小板剤、高脂血症用薬を使用する際に、特に禁忌となるようなことはないとされている。同じように、抗血小板剤や抗凝固剤を服用している患者の血圧が高い場合には、速やかに降圧薬を投与すべきであるとされている(Class IIa)。

V. ST上昇型心筋梗塞

いくつかの例外を除いて、ST上昇型心筋梗塞の高血圧治療の第一選択は上記の不安定狭心症/非ST上昇型心筋梗塞の場合と同様である。ST上昇型心筋梗塞も不安定狭心症/非ST上昇型心筋梗塞の場合と同様に、血行動態が安定していることを前提として、β遮断薬およびACE阻害薬あるいはARBを投与することにより血圧130/80 mmHg未満への降圧を目標とする。

急性心筋梗塞におけるβ遮断薬の有効性は、MIAMI

trial¹⁹⁾やISIS-1²⁰⁾、TIMI II B²¹⁾をはじめ多くの臨床研究によって証明されてきた。急性期においては、抗虚血作用、抗不整脈作用、左室リモデリング抑制作用などが報告されており、急性期死亡を減少させる。したがって大きな合併症のない急性心筋梗塞に対して、β遮断薬は積極的に投与検討すべき薬剤と思われる。しかしながら、低血圧、徐脈、房室ブロック、冠攣縮性狭心症、気管支喘息の悪化などの副作用があるため、個々の症例で十分な検討と経過観察が必要である。β遮断薬の投与は血行動態が安定している患者に限られるが、その根拠となる臨床試験としてCOMMIT²²⁾が挙げられる。そこでは、急性心筋梗塞患者において、メトプロロールの早期静脈内投与に続く経口投与の追加を行った場合のリスクとベネフィットを評価している。それによると、「早期のβ遮断薬の使用は再梗塞および心室細動のリスクを減少させたが、心原性ショック(とくに入院直後)のリスクの増大をもたらした」との結果であった。

ACE阻害薬(Class I)、あるいはARB(Class I)については、早期(24時間以内)の投与が薦められている。特にACE阻害薬については、SAVE²³⁾、ISIS-4²⁴⁾、SMILE²⁵⁾、TRACE²⁶⁾などの臨床試験の結果から、前壁または広範囲梗塞、心不全合併、左室駆出機能低下、頻脈などのハイリスク患者に早期に投与することが推奨されている。

ARB(Class I)に関しては、レニン-アンジオテンシン系を抑制することから、ACE阻害薬と共通点が多いが、ARBにはinverse agonist作用などのACE阻害薬にはみられない独自の作用があるとともに、ACE阻害薬には高率にみられる咳嗽の副作用がみられないという特徴をもつ。VALIANT試験²⁷⁾、OPTIMAAL試験²⁸⁾、ELITE II試験²⁹⁾などの大規模臨床試験において、心不全患者や心筋梗塞後の患者を対象としてARBとACE阻害薬との臨床効果の比較が行われたが、脳血管疾患、主要心血管イベント、心不全に対する抑制効果について両者間において有意差が認められず、ARBのACE阻害薬と同等以上の臨床効果が証明されている。なお、現時点では、ST上昇型心筋梗塞の高血圧治療においては、ACE阻害薬とARBの同時投与については、生命予後を改善せず有害事象を増加させると指摘されている。

アルドステロン拮抗薬(Class I)も降圧薬として用いられる。RALES試験³⁰⁾では、ACE阻害薬、利尿薬、ジギタリスを用いた標準的心不全治療に、アルドステロン拮抗薬であるスピロノラクトンを追加することによって、心不全患者の死亡および入院のリスクが軽減されるとの結果が得られている。EPHESUS試験³¹⁾では、従来の心不全薬物療法にエプレレノンを追加することで、左心室機能障害(EF<40%)と心不全を伴った急性心筋梗塞症例の病態は有意に改善し、死亡率は低下することが示された。しかし、血清クレアチニンが ≥ 2.5 mg/dl(男性)、 ≥ 2.0 mg/dl(女性)または血清カリウム値 ≥ 5 mEq/lの患者には、高カリウム

- lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; **283**: 1967–1975
- 8) Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikekawa K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N; Jikei Heart Study group: Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; **369**: 1431–1439
 - 9) PROGRESS collaborative group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; **358**: 1033–1041
 - 10) Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr, Kaplan NM, O'Connor CM, O'Gara PT, Oparil S; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention: Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; **115**: 2761–2788
 - 11) Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina): ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 159–168
 - 12) Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; **102**: 1503–1510
 - 13) Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ; CAMELOT Investigators: Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. *JAMA* 2004; **292**: 2217–2226
 - 14) Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Wolski KE, Nicholls SJ, Balog C, Crowe TD, Nissen SE: Effects of normal, prehypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 833–838
 - 15) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *N Engl J Med* 2000; **342**: 145–153
 - 16) Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators: Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2058–2068
 - 17) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; **25**: 1105–1187
 - 18) Braunward E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE III, Steward DE, Theroux P: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) 2002. Available at: http://americanheart.org/downloadable/heart/1022188973899unstable_may8.pdf
 - 19) The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; **6**: 199–226
 - 20) First International Study of Infarct Survival Collaborative Group: Randomised trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; **2**: 57–66
 - 21) Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, Willerson JT, Knatterud GL, Forman S, Passamani E: Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: result of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991; **83**: 422–437
 - 22) Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Wie JX, Liu LS; COMIIT (CIIopidogrel and Metprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group: Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 1622–1632
 - 23) Pfeffer MA, Braunwald E, Mye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC; for the 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
 - 24) ISIS-4, a randomized factorial trial assessing early oral cap-

- topril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; **345**: 669–685
- 25) Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B: The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; **332**: 80–85
- 26) Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC; Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group: A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1670–1676
- 27) Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators: Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both [published correction appears in *N Engl J Med* 2004; 350: 203]. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1893–1906
- 28) Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group: Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial: Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; **360**: 752–760
- 29) Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingler GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B: Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; **355**: 1582–1587
- 30) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigation: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; **341**: 709–717
- 31) Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction [published correction appears in *N Engl J Med* 2003; 348: 2271]. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1309–1321
- 32) Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomized, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both: report of the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. *Br Heart J* 1986; **56**: 400–413
- 33) O'Connor CM, Carson PE, Miller AB, Pressler ML, Belkin RN, Neuberger GW, Frid DJ, Cropp AB, Anderson S, Wertheimer JH, Demets DL: Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the PRAISE trial: Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *Am J Cardiol* 1998; **82**: 881–887.