

EMPREGO DO 5-MONONITRATO DE ISOSSORBIDA NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

LEOPOLDO SOARES PIEGAS, SÉRGIO TIMERMAN, ARI TIMERMAN, CARLOS GUN, RUI FERNANDO RAMOS, EDSON RENATO ROMANO, HELIO MAXIMIANO DE MAGALHÃES, JOSÉ EDUARDO M. R. SOUSA

O emprego de nitratos no tratamento do infarto apado do miocárdio não complicado tem sido objeto de discussão. Neste trabalho estudou-se a ação do 5-mononitrato de isossorbida, nitrato que se caracteriza por integral absorção pelo trato digestivo, além de não ser metabolizado quando da primeira passagem pela circulação êntero-hepática. Foram analisados 25 doentes internados nas primeiras horas de infarto e que fizeram uso de 60 mg/dia de 5-mononitrato de isossorbida. Além do controle clínico-laboratorial, foram medidas freqüência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica. O acompanhamento

mostrou que a pressão arterial sistólica caiu ($p < 0,01$) enquanto a pressão arterial diastólica e freqüência cardíaca não se alteraram. Angina pós-infarto ocorreu em apenas 4 (16%) pacientes. Nenhum paciente apresentou sinais de extensão do infarto ou deterioração clínica. O único óbito observado, ocorreu no 60 dia e deveu-se à insuficiência mitral aguda. A implicação clínica deste estudo é de que o 5-mononitrato de isossorbida pode ser usado nesta fase sem o risco de provocar prejuízos hemodinâmicos ou estender o infarto, além de auxiliar na prevenção da angina pós-infarto.

Arq. Bras. Cardiol. 52/3: 167-172 - Março 1989

Existe consenso na literatura em relação aos benefícios obtidos com a utilização de nitratos em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) e sinais de falência ventricular¹⁻⁴. O mesmo não se verifica naqueles com IAM sem manifestações de insuficiência cardíaca⁵⁻⁸. Alguns admitem que a queda no retorno venoso e a vasodilatação arteriolar provocada pelos nitratos podem diminuir a pressão de perfusão coronária e estender a zona de infarto⁶.

De outro lado, sabe-se que os nitratos são capazes de melhorar a perfusão através de ação vasodilatadora direta sobre a circulação coronária, podendo aumentar o fluxo sanguíneo na área do infarto^{9,10}.

Visando avaliar o comportamento de doentes com IAM submetidos a tratamento com nitratos, estudou-se um grupo de pacientes que fizeram uso de 5-mononitrato de isossorbida (5-MnIs) nesta fase. Escolheu-se este nitrato por ser totalmente absorvido por via oral

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 25 pacientes internados na Unidade Coronária com diagnóstico de IAM, confirmado pelo quadro clínico, eletrocardiográfico e curva enzimática de liberação da fração MB da creatino-quinase

(CKMB). A idade variou de 31 a 76 anos com idade média de 56 anos. Eram 16 (64%) do sexo masculino e 9 (36%) do sexo feminino. Destes 3 (12%) eram diabéticos, 11 (44%) hipertensos, 6 (24%) tinham infarto antigo e 4 (16%) tinham sido previamente revascularizados. O IAM comprometia a parede anterior em 14 (56%) e inferior em 11 (44%). Foram excluídos os casos que tivessem mais de 24 horas de evolução, hipotensão arterial expressa por pressão sistólica inferior a 95 mmHg, contra-indicação ao uso de nitratos ou presença de doença crônica associada. Pela classificação de Killip, estavam no grau funcional I, 16 (64%), no II, 4 (16%), no III, 3 (12%) e no IV 2 (8%). A área cardíaca avaliada na radiografia de tórax era normal em 18 (72%), aumentada +/4 em 3 (12%), + +/4 em 2 (8%), +++/4 em 2 (8%).

Durante a internação hospitalar 18 (72%) pacientes foram submetidos à cinecoronariografia. Observou-se doença coronária grave (lesão coronária > 70%) uniarterial em 9 (50%), biarterial em 6 (33%) e triarterial em 3 (17%).

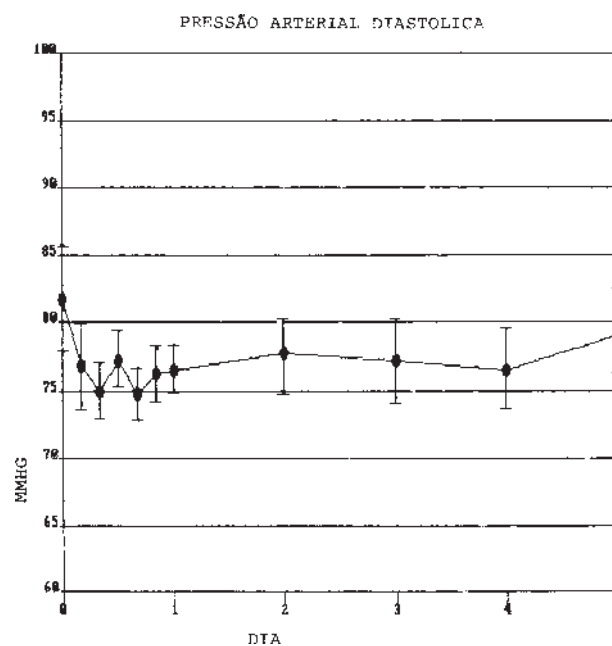
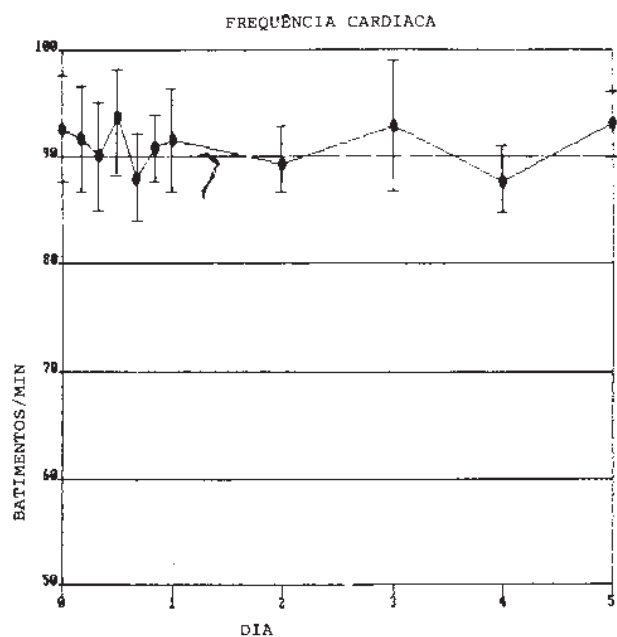
O 5-MnIs* foi administrado na dose de 20 mg a cada 8 horas, por via oral.

* Fornecido pelo Laboratório Baldacci

Trabalho realizado no Setor de Emergência do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia - São Paulo.

TABELA II—Pressão Arterial Sistólica

	Controle	4 horas	8 horas	12 horas	16 horas	20 horas	24 horas	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia
1:	140	140	150	150		140	140	130	120	130	130
2:	120	120	100	100	100	100	100	120	130	110	
3:	210	160	120	110	100	130	130	120	130		
4:	120	120	140	120	130	180	160				
5:	140	110	120	140	120	140		130	140	150	120
6:	110	100	100		120	110	120			130	
7:	110	110	110		110	110	100				120
8:	130	110	120			120	120	140	120	130	130
9:	120	110	80	130	100	110	110	130			
10:	110	100	100	85	100	100	100	110	110	110	115
11:	130	100	100	100		110	120		110	130	
12:	100	100	100	120	130	120	120		110	100	
13:	120	80	100	110	110	110	110	90	110	100	
14:	110	100	80	110	90						
15:	100	100	90	100	100	90	90	100	90	110	110
16:	130	130	140	120	130	80	130	100	120	80	
17:	120	130	130	100	100	80	80	90	90		110
18:	100	100	100		110	110	110			90	90
19:	110	100	95	120			100	95	140	130	140
20:	130	120	130	120	120		140	140	130		140
21:	150	160	160	140	130	120	130	140	140	160	145
22:	110	100	110	110	120	110	120	110	110	120	140
23:	130	140	130	140			140	120	110	140	140
24:	100	100	100	100	100	110	100	120	100	90	110
25:	150	130	120	120	130	140	120		150	130	120
Nº	25	25	25	21	21	21	23	18	18	17	16
Média	124.000	114.800	113.000	116.429	112.381	115.714	116.522	117.500	119.444	118.235	124.375
Mediana	120.000	110.000	110.000	120.000	110.000	110.000	120.000	120.000	120.000	120.000	125.000
D. Padrão	23.27373	20.02498	20.91650	16.66907	13.00180	22.48809	18.73469	16.99913	17.31106	22.14591	15.15201
E. Padrão	5.5214	4.0948	4.2760	3.7270	2.9802	5.0290	3.9936	4.1237	4.2014	5.5350	3.9147
P	—	0.0059	0.0214	NS	0.0479	NS	NS	NS	NS	NS	NS

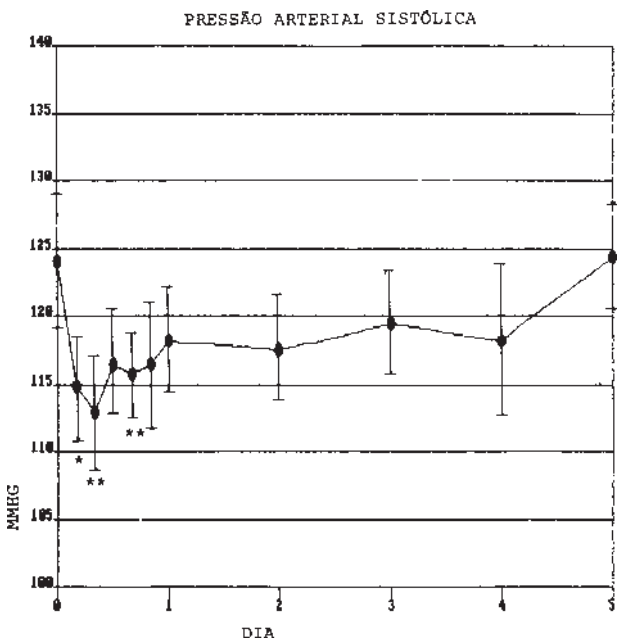


cular durante a ejeção, reduzindo também o consumo de oxigênio. Ao contrário dos efeitos periféricos que aliviam a isquemia miocárdica através de redução da demanda de oxigênio, a ação central se exerce direta-

mente sobre os vasos coronários. A vasodilatação coronária, conquanto não aumente o fluxo total de sangue, promove redistribuição da perfusão miocárdica, aumentando o fluxo sanguíneo subendocárdico, re-

TABELA III Pressão Arterial Diastólica

	Controle	4 horas	8 horas	12 horas	16 horas	20 horas	24 horas	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia
1:	90	100	100	90		90	90	80	80	90	100
2:	80	90	70	70	80	80	80	90	70	80	
3:	150	100	70	70	80	90	90	80	80		
4:	80	80	80	70	80	80	90				70
5:	70	60	80	80	80	100		80	90	80	80
6:	70	70	60		80	60	80			90	
7:	80	80	80		70	70	60				80
8:	80	90	70			80	80	80	80	80	80
9:	80	80	90	90	80	80	70	90			
10:	70	70	70	70	70	70	70	70	60	80	70
11:	90	60	60	60	70	70	80	90			
12:	70	60	70	80	90	80	70		80	60	
13:	80	60	70	80	70	80	70	60	70	60	
14:	80	60	60	60	60						
15:	60	60	60	60	60	60	60	60	60	70	80
16:	80	80	80	70	70	60	70	60	80	80	
17:	60	90	80	80	60	60	60	60	60		70
18:	70	70	70		70	70	70			60	60
19:	70	70	60	80			70	70	80	80	85
20:	100	80	90	90	90		100	90	80		80
21:	100	90	85	90	80	70	80	90	90	90	90
22:	70	70	70	80	80	80	80	70	80	80	80
23:	100	100	90	100			80	80	80	90	70
24:	70	70	80	70	70	80	70	100	70	60	90
25:	90	80	80	80	80	90	90		100	90	80
Nº	25	25	25	21	21	21	23	18	18	17	16
Media	81.60000	76.80000	75.00000	77.14286	74.76190	76.19048	76.52174	77.77778	77.22222	77.64706	79.06250
Mediana	80.00000	80.00000	70.00000	80.00000	80.00000	80.00000	80.00000	80.00000	80.00000	80.00000	80.00000
D. Padrão	18.18424	13.45362	10.99242	11.01946	8.728724	11.16968	10.70627	12.62842	10.74055	11.47248	9.698582
E. Padrão	3.7177	2.7505	2.2474	2.4630	1.9507	2.4966	2.2814	3.0631	2.6067	2.8675	2.5038
P	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS



gião mais sensível à isquemia. Esta ação faz-se através da dilatação dos vasos mais calibrosos. Aumento da circulação colateral também tem sido descrito. Os nitratos são capazes ainda de controlar o espasmo coronário através de seu efeito vasodilatador direto.

É através da ação vasodilatadora periférica dos nitratos que os pacientes com IAM e insuficiência cardíaca se beneficiam.

Estes medicamentos têm sido utilizados tanto nas formas agudas como crônicas da insuficiência coronária¹⁶.

Existem várias formulações de nitratos usadas na prática clínica¹⁴. Atualmente se acredita que apenas determinados radicais, ajam efetivamente como vasodilatadores¹¹. Isto porque, parte dos nitratos administrados seria inativado quando de sua primeira passagem pelo fígado^{17,18}.

Assim o dinitrato de isossorbida, um dos mais empregados, ao entrar na circulação entero-hepática, seria desdobrado em 5-mononitrato e 2-mononitrato de isossorbida que são os metabólitos ativos desta preparação. O 5-mononitrato é o que tem uma ação mais acentuada devido a maior concentração e ação mais duradoura¹⁹⁻²¹. Sabe-se que apenas 20% do dinitrato de isossorbida administrado em pacientes com insuficiência coronária tem ação efetiva²².

Assim, o emprego isolado do 5-MnIs parece ser mais vantajoso por sua total absorção e ausência de inativação¹¹⁻¹⁶, mantendo os efeitos hemodinâmicos próprios dos nitratos²³⁻²⁵.

O uso de nitratos, no tratamento do IAM pode desencadear indesejável hipotensão arterial.

Existem várias razões para se acreditar que os nitratos possam ser benéficos no curso do IAM. Costumam ser empregados em diferentes fases do IAM, sem que sejam relatadas reações adversas. Assim, no momento do primeiro atendimento, na sala de emergência, os nitratos são usados para aliviar a dor e tentar reverter as alterações que possam ter ocorrido sobre o segmento ST. Quando este retorna ao normal após uso do vasodilatador sublingual, a possibilidade maior é de que se trate de espasmo coronário e não de IAM. Durante o período de hospitalização, a recorrência da dor anginosa pode ser controlada através de nitratos.

O uso de nitratos no IAM tem aumentado nos últimos anos. O "Worcester Heart Attack Study"²⁶, que avaliou as medicações utilizadas em pacientes hospitalizados com IAM (entre 1975 e 1984), evidenciou que houve um aumento progressivo da utilização de nitratos nos hospitais comunitários da área de Massachusetts (EUA) no período. Este estudo mostrou que 55,8% destes pacientes utilizaram nitratos em 1975, 71,5%, em 1978, 83,1% em 1981 e 93,2% em 1984. Os nitratos foram mais utilizados que os agentes antiplaquetários (20,1%), beta-bloqueadores (51,9%), digoxina (36,5%), lidocaína (46,5%) e outros antiarrítmicos (21,9%).

Existem outras evidências sobre o uso precoce e continuado destas substâncias, melhorando a evolução do IAM. A utilização precoce de nitroglicerina foi capaz de reduzir a mortalidade inicial e tardia em pacientes infartados²⁷. Estudo randomizado comparando nitroglicerina e placebo demonstrou tendência a melhor evolução no grupo tratado nas primeiras 10 horas²⁸. Resultados similares foram encontrados com o uso do dinitrato de isossorbida, num estudo envolvendo 498 pacientes com IAM. A mortalidade no grupo tratado dentro de 8 horas foi de 8,3% comparada com a mortalidade de 17,2% no grupo controle ($p < 0,055$)²⁹. Também o número de extra-sístoles ventriculares é reduzido com a utilização de nitroglicerina durante a fase aguda³⁰.

A redução da área de IAM poderia ser o mecanismo responsável por estes benefícios^{31,32}, como experimentalmente comprovado³³. Na clínica, os resultados publicados são controversos, alguns demonstrando melhoria³⁴⁻³⁶, outros sem benefícios^{6,37}. Entretanto, até o momento não existem trabalhos mostrando aumento da zona de IAM.

Os trabalhos referentes ao uso do 5-MnIs no IAM^{7,38} trataram apenas do comportamento hemodinâmico frente à administração de dose única. Observou-se aumento não significativo da FC, e comportamento variável da pressão arterial, com redução significativa³⁸. Nenhum deles relatou efeitos adversos.

Neste estudo observou-se que o 5-MnIs alterou significativamente apenas a PAS. Nem a PAD, nem a FC foram modificadas.

A preocupação de que os nitratos possam ocasionar hipotensão arterial e taquicardia, prejudicando a evolução do IAM não se confirmou em nosso estudo.

Este fato está de acordo com outros trabalhos publicados^{28,39}. A hipotensão arterial que ocorreu em quatro (16%) pacientes foi transitória, sem ocasionar prejuízos clínicos.

A queda da PAS no 1º dia e seu retorno aos níveis de controle pode ser interpretada como resposta de adaptação circulatória (aumento do débito cardíaco). Recentemente começou-se a discutir o fenômeno de tolerância apresentado pelos nitratos⁴⁰⁻⁴⁴. Sua administração frequente levaria à saturação dos radicais sulfidrila, responsáveis pela vasodilatação, levando após certo tempo à perda da resposta hemodinâmica. Provavelmente, se este fosse o mecanismo não se teria observado redução das crises de angina pós-infarto.

A avaliação dos efeitos centrais do 5-MnIs melhorando a perfusão coronária, através da redistribuição do fluxo sanguíneo, torna-se difícil neste tipo de estudo. Podemos inferir esta melhoria através do número reduzido de crises de angina pós-infarto. Constatamos que apenas 16% dos doentes apresentaram episódios de angina durante a internação hospitalar, menor do que aquela registrada pela literatura e que varia de 20% a 60%⁴⁵⁻⁴⁸.

Como se costuma observar com o uso de nitratos, não se detectaram alterações entero-hepáticas ou renais.

A implicação clínica deste estudo é que o 5-MnIs pode ser empregado sem acarretar alterações hemodinâmicas importantes no IAM, ajudando na prevenção e controle da angina pós-infarto, sem provocar a extensão da área de necrose.

SUMMARY

Isosorbide mononitrate in a dose of 20 mg t.i.d. was used in 25 patients admitted few hours after acute myocardial infarction. The following parameters were analysed: systolic and diastolic blood pressure, heart rate, clinical features, and laboratory data. Heart rate and diastolic blood pressure remained unchanged, however systolic blood pressure was slightly reduced ($p < 0.01$). There was a reduction in the angina episodes post-AMI. None of the patients included in the study had clinical deterioration or showed infarction extension. There were no changes in laboratory data. After the interruption of the drug, one patient died on the 6th day with acute mitral insufficiency. In conclusion, isosorbide mononitrate can be safely used during an uncomplicated acute myocardial infarction, without the risk of haemodynamic deterioration, and helps to prevent post-infarction angina.

REFERÊNCIAS

1. Chatterjee K, Swan HJC, Kaushic VS et al - Effects of vasodilator therapy for severe pump failure in acute myocardial infarction on short-term and late prognosis. *Circulation*, 53: 979, 1976.
2. Mantle JA, Russel JR Ro, Moroski RE et al - Isosorbide dinitrate for the relief of severe heart failure after myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 37: 265, 1976.

3. Rabinowitz B, Tamari I, Elazar E et al - Intravenous isosorbide dinitrate in patients with refractory pump failure and acute myocardial infarction. *Circulation*, 65-771, 1982.
4. Daskalov TB, Malanov E-Haemodynamic effects of isodinit (isosorbide dinitrate) in acute myocardial infarction. *Cor Vas*, 27: 11, 1985.
5. Codini MA, Bardfeld PA, Sponida-Franco II-Paradoxical effect of nitroglycerin on left ventricular wall motion in coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 37: 12, 1976.
6. Abrams J-Nitroglycerin and long-acting nitrates. *N Engl J Med*, 302: 1234, 1980.
7. Lehmann HU, Polenski A, Hochrein H-Haemodynamic effects of isosorbide 5-mononitrate in acute myocardial infarction. *Vasc Med*, 2: 195, 1984.
8. Tei CH, Chin K, Vijayaraghavan G et al-Paradoxical deterioration of left ventricular asynergy after administration of nitroglycerin. *Am J Cardiol*, 55: 677, 1985.
9. Beeker LC-Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional left ventricular flow during coronary artery occlusion. *J Clin Invest*, 58: 1287, 1976.
10. Cohn PF, Maddox D, Holmann BL et al-Effect of sublingually administered nitroglycerin on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 39: 672, 1977.
11. Taylor T, Chasseaud LF, Major R et al-Isosorbide 5-mononitrate pharmacokinetics in humans. *Biopharm Drug Disp*, 2: 255, 1981.
12. Major RM, Taylor T, Chasseaud LF et al-Isosorbide 5-mononitrate kinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 35: 653, 1984.
13. Opie LH-Drugs and heart. II Nitrates. *Lancet*, I: 750, 1980.
14. Opie LH et al-Drugs for the Heart. 2 ed., New York, Grune & Stratton, Inc. 1987. p. 19.
15. Parker JO-Drug therapy: nitrate therapy in stable angina pectoris. *N Eng J Med*, 316: 1635, 1987.
16. Batlouni M-Nitratos: farmacologia clínica e aplicações terapêuticas. *Arq Bras Cardiol*, 47: 363, 1986.
17. Needleman P, Lang S, Johnson Jr EM-Organic nitrates: relationship between biotransformation and rational angina pectoris therapy. *J Pharmacol Exp Ther*, 181: 489, 1972.
18. Needleman P-Biotransformation of organic nitrates. In: *Organic Nitrates*. Handbuch der Exper Pharmakol, 40: 57, 1975.
19. Assinder DF, Chasseaud LF, Hunter JO et al-Plasma concentrations of isosorbide dinitrate after oral administration of sustained release formulation to human subjects. *Arzneim Forsch*, 27: 153, 1977.
20. Shane SJ, Iazzetta JJ, Chisholm AW et al-Plasma concentrations of isosorbide dinitrate and its metabolites after chronic high oral dosage in man. *Br J Clin Pharmacol*, 6: 37, 1978.
21. Abshagen U-Pharmacokinetics of ISDN, Sustained-Release ISDN, and IS-5-MN. *Eur J Clin Pharmacol*, 20: 53, 1983.
22. Uberbacher HJ, Steinorth G, Glocke M-Long-term multi-center study of the antianginal efficacy and safety of isosorbide-5-mononitrate at low doses in patients with coronary heart diseases. *Pharmatherapeutica*, 3: 331, 1983.
23. Reifart N-Wirksamkeit von sublingual verabreichtem isosorbide-5-mononitrat. In: *Mononitrate*. C. Wolf und Son, 1981, p. 72.
24. Biamino G, Oeff M, Andresen D et al-Hemodynamische effekte von Isosorbid-5-Mononitrat unter Ruhe-und belastungsbedingungen bei patient mit schwerer angina pectoris. *Med Welt*, 32: 535, 1981.
25. Thadani U, Fung HL, Darke AC et al-Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action and dose-response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol*, 49: 411, 1982.
26. Goldberg RJ, Gori JM, Alpert JJ et al-Therapeutic trends in the management of patients with acute myocardial infarction (1975-1984): The Worcester Heart Attack Study. *Clin Cardiol*, 10: 3, 1987.
27. Bussmann WD, Herlls M-Possible reduction of early and late mortality during nitroglycerin therapy in acute myocardial infarction. *Klin Wsch*, 61: 417, 1983.
28. Flaherty JT, Becker LC, Bulkley BH et al-A randomized prospective trial of intravenous nitroglycerin in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 68: 576, 1983.
29. Grosser KD, Schuster P, Freund M et al-Oral ISDN for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Z. Cardiol*, 72: 147, 1983.
30. Bussmann WD, Neumann K, Kaltenbach M-Effects of intravenous nitroglycerin on ventricular ectopic beats in acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 107: 940, 1984.
31. Jaffe AS, Geltman EM, Tienfebrum AJ-Reduction of infarct size in patients with inferior infarction with intravenous glyceril trinitrate: A randomized study. *Br Heart J*, 49: 452, 1983.
32. Zharov EI, Salnikov SN, Vertkin AL-Comparative assessment of the efficiency of isosorbide dinitrate and nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Kardiologia*, XXVII 2, 40, 1987.
33. Jugdutt, Bodh et al-Reduction of infarct size by intravenous nitroglycerin infusion in conscious dogs (Abstracts). *Circulation*, 57, 58 (supp 11): 1978.
34. Osuna PP et al-Isosorbide dinitrate sublingual therapy for inferior myocardial infarction: Randomized trial to assess infarct size limitation. *Am J Cardiol*, 55: 330, 1985.
35. Zaslavskaya RM, Pokazeeva ZT, Teiblum M-Comprehensive assessment of the effectiveness of nitrates with prolonged action in patients with acute myocardial infarction. *Cor Vas*, 27: 397, 1985.
36. Rapaport E-Effective drugs in preventive recurrent coronary events. I-Hospital Phase. *Adv Cardiol*, 33: 1, 1986
37. Gomez AMA, Hernandez M, Bello MC et al-Efecto de la nitroglicerina en la contractilidad regional y global de ventriculo izquierdo tras infarto de miocardio. Estudio eon ecocardiografia bidimensional. *Rev Esp Cardiol*, 40: 179, 1987.
38. Foresti A, Martini M, Valentini R et al-Controlled study of the haemodynamic effects of isosorbide 5-mononitrate in acute myocardial infarction. *Mononitrates*. *Cardiology*, 74 (Suppl 1): 60, 1987.
39. Lo Y-S, Lesch M, Kaplan K-Postinfarction angina. *Progr Cardiovasc Dis*, 30: 111, 1987.
40. Needleman P, Johnson Jr EM-Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J Pharmacol Exp Ther*, 184: 709, 1973.
41. Parker JO-Efficacy of nitroglycerin patches: fact or fancy? *Ann Int Med*, 102: 548, 1985.
42. Parker JO-Nitrates therapy in stable angina pectoris. *N Engl J Med*, 316: 1635, 1987.
43. Packer M, Lee WH, Kessler PD et al-Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*, 317: 799, 1987.
44. May DC, Popma JJ, Blaek WH et al-In vivo induction and reversal of nitroglycerin tolerance in human coronary arteries. *N Engl J Med*, 317: 805, 1987.
45. Madigan NP, Rutherford BD, Frye RL-The clinical course, early prognosis and coronary anatomy and subendocardial infarction. *Am J Med*, 60: 634, 1976.
46. Schuster EH, Bulkley BH-Early post-infarction angina: Ischemia at a distance and ischemia in the infarct zone. *N Engl J Med*, 305: 1101, 1981.
47. Lofmark R-T wave changes and postinfarction angina pectoris predictive of recurrent myocardial infarction. *Br Heart J*, 45: 512, 1981.
48. Theroux P, Bosch X, Pellatier GB et al-Clinical importance of early ischemia after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 7: 66A, 1986.