

# ACE-Inibitori e sartani in prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare

La prevenzione cardio-cerebrovascolare secondaria riguarda soggetti, ipertesi e non, nei quali si sia già manifestato un evento maggiore (coronaropatia, malattia cerebrovascolare o malattia vascolare periferica).

E' noto che il rischio cardiovascolare globale assoluto (RCVGA) di questi pazienti è superiore al 20% nei successivi 10 anni. I target pressori di questi pazienti sono gli stessi dei pazienti ipertesi non complicati (< 140/90 mmHg), a meno che non si tratti di pazienti diabetici o con insufficienza renale (< 130/80).

Tutte le Linee Guida (LG) concordano sulla necessità di utilizzare farmaci Inibitori del Sistema Renina-Angiotensina (ISRA) nei pazienti post-IMA-SCA, indipendentemente dai valori pressori, anche in assenza di ipertensione o scompenso cardiaco (tabella 1). Minore concordanza c'è invece sul loro impiego dopo eventi cerebrovascolari o in pazienti arteriopatici, essendo ben nota la controindicazione assoluta in caso di stenosi delle arterie renali.

Questo Pacchetto Informativo intende offrire una sintesi degli aggiornamenti delle raccomandazioni delle principali LG sull'uso di ACE-Inibitori e/o sartani nella prevenzione secondaria della malattia cardio-cerebrovascolare.

**Tabella 1.** Farmaci raccomandati dalle LG in prevenzione secondaria dopo un Infarto Miocardico Acuto (IMA) o una Sindrome Coronarica Acuta (SCA).<sup>1</sup>

<b>Terapia antiaggregante</b>	Piena concordanza fra tutte le LG sull'impiego cronico di ASA come prima scelta. Ticlopidina o clopidogrel (regolato da piano terapeutico) in caso di controindicazione.
<b>Beta bloccanti</b>	Piena concordanza fra tutte le LG per l'impiego cronico ai massimi dosaggi tollerati.
<b>ACE-Inibitori o sartani</b>	Piena concordanza fra tutte le LG sull'impiego cronico di ACE-I come prima scelta e sartani come seconda scelta in caso di intolleranza agli ACE-I.
<b>Statine</b>	Parziale concordanza fra le LG sui livelli target di colesterolemia.



Saranno esaminate le prove di efficacia alla base delle raccomandazioni, con un approfondimento sulla disponibilità di prove per le singole molecole.

Quest'analisi ha lo scopo di proporre una possibile risposta ai seguenti quesiti:

1. ACE-I e sartani sono sostenuti da prove di efficacia di eguale qualità e quantità?
2. Esistono, nell'ambito di ciascuna classe, differenze tra le molecole disponibili?



Questo pacchetto fa parte di una serie di 4 dedicati all'uso di ACE-Inibitori e Sartani nella prevenzione cardio cerebrovascolare secondaria, nell'ipertensione, nello scompenso cardiaco e nella malattia renale cronica.

## Nell'interno...

Che cosa dicono le linee guida	Pag. 2
Revisioni sistematiche e... studi	Pag. 3
Scegliere un farmaco in una classe	Pag. 4

## Ace-Inibitori e sartani in prevenzione cardio-cerebrovascolare Che cosa dicono le Linee Guida?

Una ricerca nelle banche dati di linee guida (LG) e nei siti delle principali società scientifiche cardiologiche e neurologiche ha permesso di selezionare 11 LG (vedi risguardo) nelle quali fossero riportate raccomandazioni sull'impiego di ACE-Inibitori (ACE-I) e/o Sartani dopo un IMA o una Sindrome Coronaria Acuta (SCA) o dopo un TIA/ICTUS.<sup>2-12</sup>



**Tabella 2.** Ruolo in terapia di ACE-I e sartani secondo le LG selezionate.<sup>2-12</sup>

	ACE-I	sartani	ACE-I + sartani
Post-IMA/SCA	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■
Post-Ictus	* * * ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■

\* Insieme a diuretico tiazidico

### Legenda:

- Prima scelta
- Seconda scelta
- Controindicato
- Le LG non esprimono raccomandazioni

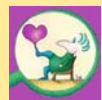
### Che cosa guida la scelta terapeutica?



**Nel paziente diabetico con cardiopatia ischemica, la scelta terapeutica è guidata dalla cardiopatia ischemica.**



**Per le considerazioni sul paziente di colore vedi pacchetto n.1/2011<sup>13</sup>**



**Nel paziente con cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco la scelta terapeutica è guidata dallo scompenso cardiaco (SC). Vedi pacchetto n.3/2011.<sup>14</sup>**

### Post-IMA/SCA: ACE-I prima scelta

Tutte le LG concordano sull'impiego di un ACE-I come prima scelta. I sartani sono indicati come seconda scelta in caso di intolleranza agli ACE-I da 4 LG su 5 (la LG HAS non li menziona).

### Post-Ictus: ACE-I sempre come prima scelta?

Le LG AHA e SIGN raccomandano l'uso dei tiazidici come prima scelta: se i target pressori non sono raggiunti indicano di aggiungere un ACE-I o di sostituire il tiazidico con un ACE-I.

La LG SPREAD, sulla base di due studi clinici, indica l'uso di perindopril, associato a indapamide, o di eprosartan per la riduzione pressoria e la prevenzione di nuovi eventi cerebrovascolari. Sia perindopril che eprosartan non hanno l'indicazione registrata nel post-ictus.

### E l'associazione ACE+Sartani?

**Post-IMA:** l'associazione ACE-I + sartani è considerata una seconda scelta da 3 LG su 5 in caso di concomitante SC.<sup>(2,4,6)</sup>

**Post-Ictus:** la LG CHEP sconsiglia l'associazione per un bilancio sfavorevole tra benefici ed eventi avversi. Le altre LG non considerano il trattamento.

### Intolleranza agli ACE-I: cosa si intende?

Una metanalisi che ha valutato la tollerabilità degli inibitori del sistema renina-angiotensina in diversi contesti clinici ha evidenziato una minore frequenza di tosse con i sartani rispetto agli ACE-I (circa il 3% con i sartani e 10% con gli ACE-I).<sup>15</sup> Tuttavia, la differenza nel numero di pazienti che hanno abbandonato i vari RCT a causa della tosse è sempre stata piuttosto bassa (mediamente del 2%). Uno studio di coorte retrospettivo<sup>16</sup> ha osservato che:

- la tosse compare più spesso negli individui di origine cinese e nelle donne e in un periodo di tempo compreso tra 1 settimana e 6 mesi dall'inizio della terapia ed è dose indipendente;
- l'angioedema si presenta più frequentemente negli individui afroamericani.

### IN SINTESI

#### Post-IMA:

- gli ACE-I sono la prima scelta per tutte le LG.
- l'uso dei sartani è sempre considerato di seconda scelta, in caso di intolleranza agli ACE-I
- l'associazione è considerata di seconda scelta per 3 LG su 5, ma solo in presenza di SC.

#### Post-ictus:

- la maggior parte delle LG consiglia un ACE-I come prima scelta, da solo o in associazione a un diuretico tiazidico.
- 2 LG su 5 indicano un sartano come prima scelta sulla base di evidenze limitate.
- l'associazione, quando considerata, è controindicata.

I sartani dimostrano una migliore tollerabilità rispetto agli ACE-I solo sulla tosse.

# ACE-inibitori e sartani in prevenzione cardio-cerebrovascolare

## Revisioni sistematiche e... studi

**Post-IMA:** dal 2008 ad oggi è stata pubblicata una sola revisione sistematica<sup>17</sup> (RS), che conferma i risultati di quelle pubblicate fino al 2008 e contenute nel pacchetto informativo n.4/2008.<sup>1</sup>

**Post-Ictus:** l'unica RS disponibile,<sup>18</sup> a cui fanno riferimento le LG SIGN<sup>3</sup> e AHA<sup>5</sup>, risale al 2003 e non include l'analisi sui sartani. Successivamente le evidenze a cui fanno riferimento le LG NICE<sup>9</sup> e SPREAD<sup>12</sup> derivano dagli studi Profess,<sup>19</sup> Moses<sup>20</sup> e Ontarget<sup>23</sup>.

Non sono disponibili RS su studi che abbiano valutato il confronto tra associazioni di ACE-I e sartani vs singoli trattamenti in pazienti in prevenzione cardio-cerebrovascolare secondaria senza SC.

### Post-IMA (senza SC)

La RS<sup>17</sup> più recente include 8 studi (37.148 pazienti) che hanno confrontato l'effetto di ACE-I o sartani vs placebo in pazienti con cardiopatia ischemica stabilizzata senza segni di SC.

- **ACE-I VS PLACEBO:** la RS<sup>17</sup> ha mostrato che gli ACE-I sono efficaci nella riduzione della mortalità totale e di quella cardiovascolare, nella recidiva di infarto non fatale e dell'ictus.
- **SARTANI VS PLACEBO:** in realtà i dati della RS riguardano il solo studio Transcend,<sup>21</sup> in cui il telmisartan in circa 5.000 pazienti a elevato rischio CV che non tolleravano gli ACE-I non ha dimostrato la riduzione di eventi CV maggiori, compreso l'ictus, rispetto al placebo.

**SARTANI VS ACE-I:** non esistono RS al riguardo. Nell'unico ampio studio di confronto diretto (Ontarget,<sup>23</sup> circa 26.000 pazienti con eventi CV senza scompenso), il telmisartan ha dimostrato di essere "non inferiore" al ramipril sull'esito composito mortalità CV+IMA+ictus+ ricoveri per SC e sulla mortalità CV e totale.

L'associazione di telmisartan+ramipril non si è mai dimostrata superiore al ramipril sugli esiti CV.

### Post-ictus

La RS disponibile<sup>18</sup> include 7 studi (15.527 pazienti ipertesi e non ipertesi con pregresso ictus): ha valutato varie classi di anti-ipertensivi fra cui ACE-I vs placebo. I sartani non sono stati inclusi nella metanalisi.

- **ACE-I VS PLACEBO:** la RS mostra che non ci sono differenze fra ACE-I e placebo rispetto alle recidive di ictus.
- **ACE-I+DIURETICO VS PLACEBO:** i dati della RS riguardano il solo studio Progress,<sup>22</sup> in cui l'associazione di un ACE-I+diuretico ha dimostrato di ridurre le recidive di ictus rispetto al placebo.

La RS conclude che l'abbassamento della pressione arteriosa (con qualsiasi anti-ipertensivo) è associato a una riduzione della recidiva di ictus (fatale e non fatale), a prescindere dai valori pressori di partenza.

Gli studi pubblicati successivamente alla RS hanno valutato l'efficacia di:

- **SARTANI VS PLACEBO:** lo studio Profess<sup>19</sup> (20.332 pazienti) non ha dimostrato la superiorità di telmisartan vs placebo nella prevenzione secondaria dell'ictus;
- **SARTANI VS ACE-I:** nello studio Ontarget<sup>23</sup> (che comprendeva un 21% di pazienti con pregresso ictus) il telmisartan è risultato "non inferiore" al ramipril su ictus + mortalità totale, mentre l'associazione non si è dimostrata superiore al ramipril da solo su questi esiti. E' da sottolineare che i risultati presentati non si riferiscono solo ai 5.342 pazienti con pregresso ictus ma alla totalità dei pazienti valutati.
- **SARTANI VS CA-ANTAGONISTI:** lo studio Moses<sup>20</sup> (1.405 pazienti) ha dimostrato la superiorità di eprosartan nella riduzione di recidiva di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali rispetto a nitrendipina e dell'end point composito: mortalità totale + eventi cardio o cerebrovascolari.



### IN SINTESI

#### Post-IMA

- ACE-I: hanno dimostrato di ridurre mortalità totale e CV, IMA e ictus rispetto al placebo.
- Sartani: dimostrata solo la "non inferiorità" dei sartani rispetto agli ACE-I su esiti clinicamente rilevanti.

#### Post-ictus

Le evidenze disponibili si basano sugli esiti di singoli studi, senza giungere a risultati conclusivi; attualmente non vi sono dati per preferire i sartani agli ACE-I.

# Ace-Inibitori e sartani in prevenzione cardio-cerebrovascolare

## Scegliere un farmaco in una classe

Solo alcuni ACE-I o sartani, tra quelli che hanno l'indicazione registrata per la prevenzione cardiovascolare secondaria, hanno prove di efficacia solide su esiti clinicamente rilevanti (mortalità, nuovi eventi CV, ospedalizzazioni). Non esistono studi che confrontano, su esiti clinicamente rilevanti, due ACE-I o due sartani fra loro. Nell'ambito di ogni classe la scelta del principio attivo deve quindi basarsi su confronti indiretti, privilegiando le molecole con le migliori evidenze e per le quali la scadenza del brevetto costituisce un motivo economico di preferenza.

### QUALI SONO I PIÙ STUDIATI?

**ACE-I.** Nel post-IMA diversi ACE-I hanno RCT di adeguata numerosità (> 5.000 pazienti) nei quali l'ACE-I è risultato superiore al placebo o al trattamento attivo. I farmaci più studiati sono captopril (ormai in disuso), ramipril, lisinopril e perindopril.

Nel post-ictus solo il ramipril ha l'indicazione registrata (sulla base dello studio Hope in cui l'11% dei pazienti inclusi aveva avuto un ictus).<sup>28</sup>

**Sartani.** Nel post-IMA solo valsartan e telmisartan hanno l'indicazione, con studi di adeguata numerosità.

Nel post-ictus, invece, solo telmisartan ha l'indicazione registrata, per i risultati dello studio Ontarget.<sup>23</sup> In ogni caso tutti gli studi sui sartani hanno testato ipotesi di NON-inferiorità rispetto ai controlli attivi.

**Tabella 3.** Per ogni principio attivo sono elencati gli RCT che hanno valutato l'efficacia di sartani e ACE-inibitori nella prevenzione di eventi cardio-cerebrovascolari. In rosa le molecole con brevetto scaduto. In grassetto gli studi più grandi (più di 5.000 pazienti). In grigio gli studi che NON hanno dimostrato l'ipotesi. Fra parentesi le indicazioni registrate.

### ACE-I

Indicazione per la prevenzione secondaria	STUDI VS PLACEBO	STUDI VS SARTANI O ALTRI FARMACI
<b>CAPTOPRIL</b> (post IMA)	<b>Isis 4</b> <sup>24</sup> Ccs-1 <sup>25</sup>	<b>Valiant</b> <sup>26</sup> <b>Optimaal</b> <sup>27</sup>
<b>RAMIPRIL</b> (post IMA e post ICTUS)	<b>Hope</b> <sup>28</sup>	<b>Ontarget</b> <sup>23</sup>
<b>LISINOPRIL</b> (post IMA)	<b>Gissi 3</b> <sup>29</sup>	
<b>PERINDOPRIL</b> (post IMA)	<b>Europa</b> <sup>30</sup> <b>Progress</b> <sup>22</sup>	
<b>TRANDOLAPRIL</b> (post IMA)	Trace <sup>31</sup>	
<b>ZOFENOPRIL</b> (post IMA)	Smile <sup>32</sup>	

**Europa:** su 13655 pz in post-IMA senza SC, perindopril 8 mg/die ha dimostrato di ridurre la mortalità CV, le recidive di IMA e l'arresto cardiaco vs placebo.

**Progress:** solo l'associazione perindopril + indapamide ha ridotto le recidive di ictus e gli eventi CV maggiori vs placebo su 6105 pz con pregresso ictus

**Optimaal:** su 5400 pz post-IMA e con segni di SC, losartan 50 mg/die non ha dimostrato la NON-inferiorità rispetto a captopril sulla mortalità. L'insuccesso del sartano è stato attribuito alla dose relativamente bassa utilizzata.

### SARTANI

Indicazione per la prevenzione secondaria	STUDI VS PLACEBO	STUDI VS ACE-I O ALTRI FARMACI
<b>VALSARTAN</b> (post IMA)		<b>Valiant</b> <sup>26</sup> <b>Value</b> <sup>33</sup>
<b>TELMISARTAN</b> (post ictus e post IMA)	<b>Transcend</b> <sup>21</sup> <b>Profess</b> <sup>19</sup>	<b>Ontarget</b> <sup>23</sup>

**Valiant:** su infartuati con SC, 55% ipertesi, il valsartan si è dimostrato non inferiore al captopril nel ridurre la mortalità totale e gli eventi CV.

**Value:** nessuna differenza tra valsartan e amlodipina sull'indicatore principale (composito) in pz. a elevato rischio CV.

**Transcend:** telmisartan vs placebo, su pazienti intolleranti ad ACE-I, non ha dimostrato la riduzione di eventi CV maggiori, compreso l'ictus rispetto al placebo.

**Profess:** telmisartan 80 mg/die vs placebo su pazienti con pregresso ictus non è risultato efficace nel ridurre le recidive di ictus, di eventi CV maggiori e nell'insorgenza di diabete.

### IN SINTESI

Nella **cardiopatía ischemica** i farmaci più studiati su esiti rilevanti sono:

- tra gli **ACE-I**: captopril, ramipril, perindopril e lisinopril. Non esistono studi di confronto diretto tra loro;
- tra i **sartani**: valsartan e telmisartan, che non hanno studi di confronto diretto.

Nel **post-ictus** i farmaci più studiati su esiti rilevanti sono:

- tra gli **ACE-I**: ramipril e perindopril, ma solo ramipril presenta l'indicazione registrata;
- tra i **sartani**: solo telmisartan ha indicazione registrata, dopo lo studio Ontarget.

A parità di efficacia e tollerabilità individuale, il bilancio costi/benefici dovrebbe far parte della scelta terapeutica.



# Linee Guida

Le LG, pubblicate dal 2006 ad oggi, sono state selezionate sulla base della pertinenza dell'argomento e dei requisiti metodologici essenziali (composizione multidisciplinare del panel, revisione sistematica della letteratura, esplicitazione della "forza" delle raccomandazioni in base alle prove scientifiche disponibili).

Linee Guida	
<b>SIGN</b> 2007/2008 UK	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. SIGN 97. <sup>2</sup> Management of patient with stroke or TIA: assesment, investigation, immediate management and secondary prevention. SIGN 108. <sup>3</sup>
<b>AHA/ACC</b> 2006/2011 USA	<i>American Heart Association / American College of Cardiology</i> Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006. <sup>4</sup> Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack 2011 <sup>5</sup>
<b>ESC</b> 2007/2009 Europa	<i>European Society of Cardiology</i> Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. 2007 <sup>6</sup> <i>European Society of Hypertension / European Society of Cardiology.</i> Guidelines for the management of arterial hypertension. 2009 <sup>7</sup>
<b>HAS</b> 2010 Francia	<i>Haute Autorité de Santé</i> Liste des actes et prestations affection de Longue Durée. Maladie Coronarienne. Actualisation septembre 2010 <sup>8</sup>
<b>NICE</b> 2007 UK	<i>National Institute of Clinical Excellence</i> Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. NICE clinical guideline 48. <sup>9</sup>
<b>CHEP</b> 2008/2010 Canada	<i>Canadian best practice recommendations for stroke care</i> <sup>10</sup> <i>Canadian Hypertension Education Program.</i> Recommendations for the Management of Hypertension <sup>11</sup>
<b>SPREAD</b> 2010 Italia	<i>Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion</i> Ictus cerebrale: Linee guida italiane 2010 <sup>12</sup>

Questa pubblicazione va citata come:

**Riccomi S, Capelli O, Formoso G, Magnano L, Maestri E, Magrini N, Marata AM.**

Ace-Inibitori e sartani nella prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011; 2: 1-4

## **Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 2 / 2011**

Periodico di Informazione medica dell'Azienda USL di Modena

**CeVEAS** - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettoni: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni – Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 11/05/2011. Tiratura 8200 copie.

Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo [www.ceveas.it](http://www.ceveas.it)

Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006. ISSN 1972-3245



## Bibliografia

1. Formoso G et al. Prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica. Focus su stili di vita, statine e inibitori del sistema renina-angiotensina. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2008; 4:1-16
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. SIGN 97 2007. Disponibile on line: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/97/index.html> (ultimo accesso 12/5/2011)
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patient with stroke or TIA: assesment, investigation, immediate management and secondary prevention. SIGN 108. Disponibile on line: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/108/index.html> (ultimo accesso 12/5/2011)
4. American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC). Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006. Disponibile on line: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/113/19/2363> (ultimo accesso 12/5/2011)
5. American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC). Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack 2011. Disponibile on line: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/short/42/1/227> (ultimo accesso 12/5/2011)
6. European Society of Cardiology (ESC). Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. 2007. Disponibile on line: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/TranslatedGuidelinesDocuments/guidelines-PREV-Italian.pdf> (ultimo accesso 12/5/2011)
7. European Society of Hypertension / European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension. 2009. Disponibile on line: <http://www.eshonline.org/Guidelines/ArterialHypertension.aspx> (ultimo accesso 12/5/2011)
8. Haute Autorité de Santé (HAS). Liste des actes et prestations affection de Longue Durée. Maladie Coronarienne. Actualisation septembre 2010. Disponibile on line: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_565292/toutes-les-listes-des-actes-et-prestations-lap-pour-les-ald](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_565292/toutes-les-listes-des-actes-et-prestations-lap-pour-les-ald) (ultimo accesso 12/5/2011)
9. National Institute of Clinical Excellence. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. NICE clinical guideline 48. Disponibile on line: <http://www.nice.org.uk/CG048> (ultimo accesso 12/5/2011)
10. Canadian best practice recommendations for stroke care 2008. Disponibile on line: <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/179/12/S1> (ultimo accesso 12/5/2011)
11. Canadian Hypertension Education Program. Recommendations for the Management of Hypertension 2010. Disponibile on line: <http://hypertension.ca/chep/> (ultimo accesso 12/5/2011)
12. Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion. Ictus cerebrale: Linee guida italiane 2010. Disponibile on line: <http://www.spread.it/> (ultimo accesso 12/5/2011)
13. Formoso G et al. Ace-Inibitori e sartani nell'ipertensione non complicata. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011; 1:1-4
14. Maestri E et al. Ace-Inibitori e sartani nello scompenso cardiaco. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011; 3:1-4
15. Matchar DB et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148:16-29
16. Morimoto T et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors *J Eval Clin Pract* 2003 (10);4:499-509
17. Baker L et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II-Receptor Blockers for Ischemic Heart Disease. *Ann Int Med* 2009;151:861-71
18. Rashid P et al. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-8.
19. Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) Investigators. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37
20. Schrader J et al. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) *Stroke*. 2005;36:1218-26
21. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83
22. 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.
23. The Ontarget investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59
24. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) 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;345:669-85
25. Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 14.962 patients with suspected acute myocardial infarction: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl)*. 1997;110:834-8
26. Pfeffer MA et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906
27. Dickstein K et al. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet*. 2002;360:752-60
28. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med*. 2000;342:145-53
29. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza dell'Infarto Miocardico. 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;343:1115-22
30. The European Trial on Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of Perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double blind, placebo controlled, multicenter trial (EUROPA). *Lancet*. 2003;342:145-53
31. Kober L et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995;333:1670-6
32. Ambrosioni E et al. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995;332:80-5
33. Julius S et al for the VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31