

ACE-Inibitori e sartani nello scompenso cardiaco

Il 4% della popolazione europea è affetta da scompenso cardiaco (SC),^{ESC} che è causa di ridotta qualità di vita, frequenti ospedalizzazioni e incremento di mortalità; nel suo trattamento i farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ISRA) svolgono un ruolo primario.

Lo SC viene definito come una sindrome clinica complessa causata da anomalie strutturali o funzionali che si traducono nell'incapacità del cuore a riempirsi di sangue e/o a pomparlo adeguatamente in circolo. Ne risulta una congestione venosa polmonare e/o sistemica, con difetti nella ossigenazione tissutale da sforzo o anche a riposo.^{NICE, HFSA, AHA/ACC, ESC, SIGN, 1}

Alla genesi dello SC possono partecipare diversi fattori eziologici: difetti del muscolo cardiaco primitivi (cardiomiopatie, ecc.) o secondari (ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, valvulopatie, ecc.).

La gravità dello SC sul piano clinico è definita dalla classificazione della New York Heart Association (NYHA) - vedi tabella 1.

Sulla base del quadro clinico e della valutazione strumentale della frazione di eiezione ventricolare Sn (FE) è possibile identificare tre diversi scenari:

- pazienti **asintomatici con FE ridotta** (<40-50%, a seconda degli studi). Rappresentano il 10-15% del totale e corrispondono solitamente alla Classe NYHA I;

Tabella 1. New York Heart Association (NYHA) grading. Classificazione della gravità dello SC su basi cliniche

Classe NYHA I (disfunzione VS asintomatica)	Nessuna limitazione soggettiva. L'attività fisica ordinaria non causa affaticamento anormale, dispnea o palpitazioni.
Classe NYHA II (SC lieve)	Lieve limitazione dell'attività fisica. L'attività fisica ordinaria induce affaticamento, palpitazioni, dispnea o angina.
Classe NYHA III (SC moderato)	Limitazione marcata dell'attività fisica. Un'attività fisica anche limitata determina la comparsa di sintomi.
Classe NYHA IV (SC grave)	Incapacità di effettuare qualsiasi attività fisica senza fatica. Sono presenti sintomi anche a riposo.



- pazienti **sintomatici con FE conservata**. Oltre il 40% dei pazienti con diagnosi clinica di SC presenta una FE >40-50%.^{ESC, HFSA} Si tratta frequentemente di pazienti anziani, ipertesi, diabetici, obesi nei quali si osservano anomalie della fase diastolica (difficoltà nel riempimento, rigidità delle pareti), da questo il termine di "scompenso diastolico", per molti improprio anche se comunemente utilizzato.² Questa condizione, tende ad evolvere nel tempo verso forme più gravi di SC;
- pazienti **sintomatici con FE ridotta**. Rappresentano il 40-50% dei pazienti con SC.

Questo Pacchetto Informativo intende sintetizzare le raccomandazioni delle principali linee guida sull'uso di ACE-Inibitori (ACE-I) e sartani nei pazienti con SC con un approfondimento sulle prove di efficacia per le singole molecole. In particolare si propone una 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 su ACE-inibitori e sartani nell'ipertensione arteriosa, nella prevenzione secondaria cardio cerebrovascolare, 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 nello scompenso cardiaco Che cosa dicono le Linee Guida?

Una ricerca nelle banche dati di linee guida (LG) e nei siti delle principali società scientifiche cardiologiche ha permesso di selezionare 6 LG pubblicate negli ultimi 5 anni: non figura quella italiana, risalente al 2002 e mai aggiornata (*vedi risguardo*).

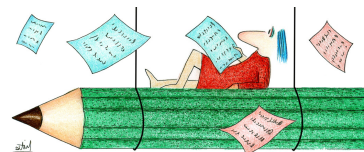


Tabella 2. Sintesi delle raccomandazioni delle LG selezionate

SCOMPENSO CARDIACO	ACE-I	Sartani	ACE-I + sartani
sintomatico con FE conservata	0 LG su 6	0 LG su 6	0 LG su 6
asintomatico con FE ridotta	6 LG su 6	6 LG su 6	0 LG su 6
sintomatico con FE ridotta	6 LG su 6	6 LG su 6	6 LG su 6

Legenda:

	Prima scelta
	Seconda scelta per pazienti intolleranti ad ACE-I
	Scelta raccomandata se il paziente rimane sintomatico con ACE-I + altre terapie
	Le LG non esprimono raccomandazioni su ACE-I e/o sartani

Quale trattamento con FE conservata?

Nei pazienti con SC e FE conservata, le LG non raccomandano specificamente un sartano o un ACE-I per l'assenza di evidenze conclusive (*vedi pag. 3*), mentre raccomandano come prima scelta un ACE-I nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica anche in presenza di una FE conservata.

Quali dosi?

Viene raccomandato di iniziare con basse dosi, refratte da incrementare gradualmente fino a raggiungere la massima dose tollerata senza però superare la dose massima raccomandata. In caso si associ un sartano all'ACE-I (da mantenere a dosi massimali), da tutte le LG vengono raccomandate dosi iniziali molto basse con incrementi particolarmente cauti.

...e se il paziente rimane iperteso?

ACE-I e sartani alle dosi massime tollerate svolgono una azione sia antiipertensiva che terapeutica sullo SC. Tuttavia, se la PA non raggiunge i valori target (<140/90 mmHg; <130/80 mmHg con diabete o danno d'organo) con la terapia dello SC, la scelta del farmaco da associare dovrebbe cadere - in accordo con le LG specifiche - su amlodipina o altri calcio-antagonisti *long acting* senza effetti inotropi negativi o cronotropi positivi.^{HFSA, NICE}

Pazienti di colore

Nei pazienti di colore gli ACE-I sono meno efficaci nella cura dell'ipertensione e, da analisi post-hoc, l'efficacia nello SC non è chiaramente dimostrata.³ Tuttavia le LG raccomandano ugualmente gli ACE-I in questi pazienti con ridotta FE.^{HFSA}

Intolleranza agli ACE-I. Entità del problema

Gli ACE-I sono in genere farmaci ben tollerati, con un profilo di eventi avversi (EA) differenziato tra captopril (più disgeusia e rash cutanei) e gli altri principi attivi non sulfidrilati.

La tosse è l'EA più frequente e principale responsabile della differente tollerabilità nei confronti coi sartani:⁴ è segnalata genericamente nel 4-37% dei pazienti in cura con ACE-I.

L'ampia variabilità dipende dalle casistiche: la tosse di per se' è sintomo tipico nello SC mentre viene riscontrata più di rado negli altri scenari clinici; negli RCT di confronto coi sartani la differenza è mediamente del 5-10%, negli RCT sullo SC la tosse è causa di interruzione della terapia con ACE-I circa nel 2% dei casi.⁵

L'angioedema è un EA molto raro: 2-4 /1000. Per i restanti EA non esistono differenze tra ACE-I e sartani (*vedi risguardo*).

Non sono note differenze certe tra ACE-I e sartani nella interferenza con altre terapie.

Nella scheda tecnica dei sartani autorizzati per la cura dello SC è chiaramente specificato che vanno riservati ai pazienti intolleranti all'ACE-I.

IN SINTESI

Tutte le LG sono concordi nel raccomandare:

- un **ACE-I** come **prima scelta** nei pazienti sintomatici o asintomatici con **ridotta FE**;
- un **sartano** come **seconda scelta** in caso di intolleranza all'ACE-I;
- **l'associazione** è da considerare quando un ACE-I + la terapia standard non controllano adeguatamente i sintomi, valutando attentamente rischi e benefici con un monitoraggio degli eventi avversi.

Ace-Inibitori e sartani nello scompenso cardiaco

Revisioni sistematiche e... studi

La concordanza nelle raccomandazioni delle LG riflette le conclusioni della maggior parte delle revisioni della letteratura in cui gli ISRA hanno dimostrato di ridurre la mortalità e i ricoveri per SC nei pazienti con **FE ridotta**.^{6,7} Mancano studi adeguati di confronto in grado di dimostrare la superiorità dei sartani vs ACE-I; i pochi RCT di confronto diretto sono studi di non-inferiorità.

Le incertezze riguardano il trattamento dello SC con FE conservata e il rapporto beneficio/rischio delle associazioni (ACE-I + sartani), entrambi obiettivi di ricerca da sviluppare.

Su questi punti vengono riportati i risultati delle revisioni sistematiche più recenti.

Associazione ACE-I + sartani: quali benefici e quali rischi?

Nel trattamento protratto con ACE-I il controllo sul SRAA viene in parte perduto per l'attivazione di meccanismi di conversione alternativi. Su questa osservazione fisiopatologica si basa l'aggiunta di un sartano alla terapia già instaurata con ACE-I, diuretici e beta bloccanti.

Sull'argomento sono state reperite 4 revisioni sistematiche:⁸⁻¹¹ la più recente che include la maggior parte degli studi valutati nelle revisioni precedenti, comprende 8 RCT di durata > 6 mesi, su un totale di 18.061 pazienti scompensati già in trattamento con le terapie standard.¹¹ Il contributo maggiore proviene dai grandi studi Val Heft, Valiant e Charm-added.

Nei trattati con l'associazione la revisione mostra (vedi tabella 3):

- una riduzione dei ricoveri per SC;
- nessun beneficio sulla mortalità;
- un peggioramento della funzione renale, un aumento dei casi di ipotensione sintomatica o di iperkaliemia;
- un aumento dei pazienti che interrompono definitivamente la terapia.

Scompenso con FE conservata: pochi i dati disponibili

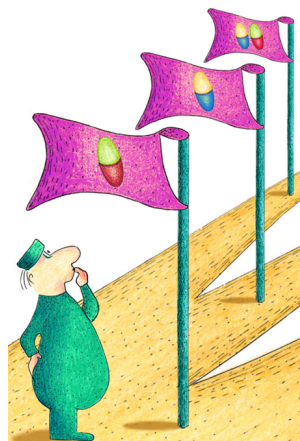
Per questa tipologia di pazienti sono stati condotti pochi RCT e con risultati privi di significatività statistica.

Una revisione sistematica condotta sui tre studi (8.021 pazienti)¹² che hanno valutato l'efficacia di un ACE-I (Pepchf:¹³ perindopril 4 mg) o di un sartano (Charm-preserved:¹⁴ candesartan 32 mg, I-Preserve:¹⁵ irbesartan 300 mg) rispetto al placebo per oltre 12 mesi su esiti clinicamente rilevanti non mostra alcuna riduzione della mortalità o del rischio di ricovero.

Una metanalisi recentissima¹⁷ che valuta l'effetto di tutti i trattamenti disponibili conclude per una assenza di trattamenti efficaci nella riduzione della mortalità; viene invece documentata una efficacia sul miglioramento dei sintomi.

Tabella 3. Effetti dell'associazione sartani + ACE-I nello scompenso cardiaco.¹¹ In rosso i risultati statisticamente significativi.

Esiti (% vs tot.)	Sartani + ACE-I	ACE-I	RR/HR
Mortalità	20,3	21,2	0,97
IMA non fatale	8,9	9,9	0,91
Ricoveri per SC	17,2	20,9	0,81
Ricoveri (totali)	49,6	54,1	0,92
Ipotensione sintomatica	12,4	7,8	1,57
Peggioramento funzione renale	5,0	2,8	1,91
Iperkaliemia	2,2	1,0	1,95
Sospensione terapia	19,0	16,7	1,21



IN SINTESI

Nello **scompenso (SC) con FE ridotta**, le revisioni mostrano l'efficacia:

- di ACE-I e sartani nel ridurre la mortalità e i ricoveri per SC;
- dell'associazione ACE-I + sartani nel ridurre i ricoveri per SC (ma non la mortalità) a fronte di un aumento degli eventi avversi (iperkaliemia, ipotensione, peggioramento della funzione renale, necessità di sospendere la terapia).

Tali evidenze supportano le raccomandazioni delle LG (vedi pag. 2).

Nello **SC con FE conservata**, gli studi con ACE-I e sartani hanno avuto esiti sfavorevoli, pertanto l'obiettivo terapeutico principale resta il controllo dei fattori di rischio presenti (diabete, obesità, aritmie, ipertensione).

Ace-Inibitori e sartani nello scompenso cardiaco

Scegliere un farmaco in una classe

Una revisione della letteratura non ha mostrato studi importanti che abbiano confrontato ACE-I o sartani con altri farmaci della stessa classe su esiti clinicamente rilevanti. La scelta del farmaco da utilizzare deve quindi basarsi su confronti indiretti, privilegiando i principi attivi con studi di adeguate dimensioni su esiti rilevanti (riduzione di mortalità e/o ricoveri per scompenso - vedi tabella 4).

Tra i farmaci con le migliori evidenze, la scadenza del brevetto costituisce un motivo economico di preferenza.

Quali sono i più studiati

ACE-Inibitori. Diversi ACE-I hanno RCT di adeguata numerosità (oltre 2.000 pazienti) e durata (oltre 12 mesi), nei quali l'ACE-I è risultato superiore al placebo. I più studiati sono captopril (ormai in disuso), enalapril, ramipril e trandolapril.

Sartani. Pochi studi hanno confrontato un sartano vs placebo, per la disponibilità degli ACE-I che già si erano dimostrati efficaci nello SC.

Nello SC a FE ridotta, è stata dimostrata l'efficacia di losartan, valsartan e candesartan.

Nei pazienti con FE conservata, sia candesartan che irbesartan hanno avuto risultati sfavorevoli rispettivamente negli studi CHARM-preserved¹⁴ e I-Preserve.¹⁵

Si può scegliere in base a studi osservazionali?

È stato recentemente pubblicato uno studio osservazionale su dati retrospettivi da registri,¹⁸ che riporta una minore mortalità nei pazienti trattati con candesartan rispetto a quelli trattati con losartan. Esistono evidenti differenze tra le popolazioni sottoposte ai due trattamenti, e il rischio di mortalità della popolazione trattata con candesartan è minore rispetto a quello riscontrato nei pazienti degli RCT.

Gli studi osservazionali retrospettivi sono potenzialmente utili per generare ipotesi ed evidenziare eventi avversi, ma non sono il giusto strumento per confrontare l'efficacia dei farmaci.

Tabella 4. ACE-I e sartani con indicazione per lo scompenso cardiaco. Sono elencati i principali RCT che ne hanno valutato l'efficacia nello SC. In giallo le molecole con brevetto scaduto. In grassetto gli studi >2.000 pz. In grigio gli studi che NON hanno dimostrato l'ipotesi. (#) studi in pazienti con FE conservata; (*) studi vs trattamento standard comprendente ACE-I. (**) il trandolapril non ha il dosaggio adeguato per titolare la dose nello scompenso

ACE-I

Indicazione per lo scompenso	STUDI VS PLACEBO	STUDI VS SARTANI
CAPTAPRIL	Save ¹⁶	Elite ¹⁹ Elite II ²⁰ Valiant ²¹ Optimaal ²²
ENALAPRIL	Consensus ²³ Solv ²⁴	
RAMIPRIL	Aire ²⁵	
TRANDOLAPRIL**	Trace ²⁶	
QUINAPRIL	Northridge ²⁷	
PERINDOPRIL	Lechat ²⁸ Pep-Chf ¹³ #	
FOSINOPRIL	FHS ²⁹	
LISINOPRIL	Beller ³⁰	
BENAZEPRIL	Bhfs ³¹	
DELAPRIL	Circo ³²	

Solv, Aire, Trace: enalapril, ramipril e trandolapril hanno ridotto la mortalità in pazienti con SC.

SARTANI

Indicazione per lo scompenso	STUDI VS PLACEBO	STUDI VS ACE-I
LOSARTAN		Elite ¹⁹ Elite II ²⁰ Optimaal ²²
VALSARTAN		Valiant ²¹ Val Heft ^{33*}
CANDESARTAN	Charm- ¹⁴ Preserved [#] Charm- ³⁴ Alternative	Charm- Added ^{35*}

Elite II e Optimaal: il losartan è risultato inferiore al captopril nella riduzione di ricoveri e mortalità. Le dosi basse (50 mg) hanno verosimilmente condizionato i risultati.

Heal: la dose di 150 mg/die ha ridotto la frequenza di ricoveri rispetto ai 50 mg.³⁶

Val Heft: l'aggiunta del valsartan ad ACE-I e/o beta-bloccanti ha ridotto i ricoveri ma non ha modificato la mortalità totale

Charm-added: l'aggiunta di candesartan 32 mg all'ACE-I ha ridotto ricoveri per SC e mortalità CV

Charm-alternative: candesartan si è dimostrato superiore al placebo nel ridurre morte CV e ricoveri per SC in pazienti intolleranti agli ACE-I

IN SINTESI

I farmaci più studiati su esiti rilevanti nello SC sono:

- tra gli **ACE-I**: captopril, ramipril, enalapril e trandolapril. Non esistono studi di confronto diretto tra loro;
- tra i **sartani**: losartan, valsartan e candesartan. Non esistono studi di confronto diretto tra loro.

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

Linee Guida

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

Linee Guida	
NICE 2010 UK	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> Chronic heart failure. Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. NICE guidelines 108. 2010 Disponibile on line http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=13099 (ultimo accesso 11/5/2011)
HFSA 2010 USA	<i>Heart Failure Society of America</i> HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. <i>Journal of Cardiac Failure</i> 2010; vol 16 n.6. Disponibile on line http://www.onlinejcf.com/ (ultimo accesso 11-5/2011)
ACC/AHA 2009 USA	<i>American College of Cardiology /American Heart Association</i> 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. <i>Circulation</i> 2009;119 (14):1977-2016
ESC 2008 Europa	<i>European Society of Cardiology</i> ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. <i>European Heart Journal</i> 2008;29:2388-2442
SIGN 2007 UK	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> Management of chronic heart failure. A National clinical guideline. n.95. 2007 Disponibile on line http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html (ultimo accesso 11/5/2011)
NHF-A 2006 Australia - Nuova Zelanda	<i>National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand</i> Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. Disponibile on line http://www.racgp.org.au/guidelines/heartfailure (ultimo accesso 11-5/2011)

Ace-Inibitori e sartani: quali eventi avversi?

Eventi avversi riscontrati nei principali RCT sullo SC (esclusa la tosse): espressi in % sui trattati (tra parentesi i dati con placebo ove disponibili). Gli studi considerati sono quelli con più di 2.000 pazienti.

	Interruzione trattamento	Iper-kalemia	Ipotensione	Aumento creatinina
enalapril	nr	6,4 (2,5)	57 (50)	10,7(7,7)
ramipril	13 (7)	nr	4,2(2,3)	1,5 (1,2)
trandolapril	6,5 (2,6)	4,9 (2,6)	31 (22)	13,7(10,8)
losartan	9,6	nr	nr	nr
valsartan	5,8	1,3	18,2	4,8
candesartan	21 (16,7)	2,2 (0,6)	3,5 (1,7)	6,2 (3,0)

Su sfondo grigio i principi attivi in cui per ogni evento avverso è riportata solo la percentuale di interruzione e non la frequenza
nr - dato non riportato dagli studi

Bibliografia

1. Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular medicine. Elsevier; IX edition, 2011
2. Lubien E et al. Utility of B-natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recording. *Circulation* 2002;105:595-601
3. Exner DV et al. Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2001;344:1351-57
4. Dicipingaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):169S-173S.
5. Bangalore S et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Associated Cough: Deceptive Information from the Physicians' Desk Reference. *Am J Med* 2010;123:1016-30
6. Garg R et al. Overview of Randomized Trials of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Mortality and Morbidity in Patients With Heart Failure. *JAMA* 1995;273: 450-56
7. Lee VC et al. Meta-Analysis: Angiotensin-Receptor Blockers in Chronic Heart Failure and High-Risk Acute Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:693-704.
8. Dimopoulos K et al. Meta-analyses of mortality and morbidity effects of an angiotensin receptor blocker in patients with chronic heart failure already receiving an ACE inhibitor (alone or with a b-blocker). *Int J Cardiol* 2004;93:105-11
9. Lakhdar R et al. Safety and Tolerability of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Versus the Combination of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker in Patients With Left Ventricular Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiac Fail* 2008;14:181-8
10. Phillips CO et al. Adverse Effects of Combination Angiotensin II Receptor Blockers Plus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors for Left Ventricular Dysfunction. *Arch Intern Med* 2007;167:1930-6
11. Kuenzli A et al. Meta-Analysis of Combined Therapy with Angiotensin Receptor Antagonists versus ACE Inhibitors Alone in Patients with Heart Failure. *PLoS ONE* 2010;5:e9946
12. Shah et al. The effect of Renin-Angiotensin System inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiac fail* 2010;16:260-7
13. Cleland JGF. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338-45
14. Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM- Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81
15. Massie BM et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-67
16. Pfeffer MA et al. 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;327:669-77
17. Holland DJ et al. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(16):1676-86
18. Eklind-Cervenka M et al. Association of candesartan vs losartan with all-cause mortality in patients with heart failure. *JAMA* 2011;305(2):175-82
19. Pitt B et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52
20. Pitt B et al. 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;355:1582-7
21. 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
22. 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.
23. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35
24. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302
25. 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;342:821-8
26. 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
27. Northridge DB et al. A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of quinapril in mild, chronic heart failure. *Eur Heart J* 1993;14:403-9
28. Lechat P et al. Efficacy and acceptability of perindopril in mild to moderate chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1993;126:798-806.
29. Brown EJ Jr et al. Effects of fosinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. Fosinopril Heart Failure Study Group. *Am J Cardiol* 1995;75:596-600
30. Beller B et al. Lisinopril vs. placebo in the treatment of heart failure: the Lisinopril Heart Failure Study Group. *J Clin Pharmacol* 1995;35:673-80
31. Colfer HT et al. Effects of once-daily benazepril therapy on exercise tolerance and manifestations of chronic congestive heart failure. The Benazepril Heart Failure Study Group. *Am J Cardiol* 1992;70:354-48
32. Circo A et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the safety and efficacy of oral delapril in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;75:18F-24F
33. Cohn JN et al. A randomized Trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart Failure. *New Engl J Med* 2001;345:1667-75
34. Granger CB et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-76
35. McMurray JJV et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71
36. Konstam MA et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-48

Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 3 / 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

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiata 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

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



Questa pubblicazione
va citata come:

**Maestri E, Formoso G,
Magnano L, Capelli O,
Magrini N, Marata AM.**
Ace-Inibitori e sartani
nello scompenso cardiaco.
*Pacchetti Informativi
sui Farmaci* 2011;3:1-4