

PREVENZIONE SECONDARIA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

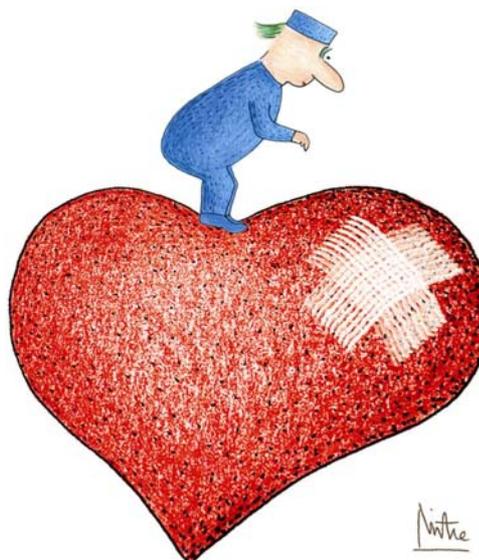
Focus su stili di vita, statine e inibitori del sistema renina-angiotensina

Circa l'80% degli eventi cardiovascolari acuti maggiori è di pertinenza coronarica, sotto forma di Infarto Miocardico Acuto (IMA) o Sindrome Coronarica Acuta (SCA). La moderna cardiologia interventistica offre spesso la possibilità di intervenire prima che l'evento ischemico acuto provochi perdite di tessuto miocardico riducendo così i rischi di deficit funzionali cardiaci. Tuttavia l'applicazione di uno stent coronarico o la dilatazione di una placca stenotante non garantiscono la "guarigione" della malattia aterosclerotica all'origine del problema: i pazienti sottoposti a procedure invasive coronariche hanno comunque un rischio di recidiva superiore al 20%, sul quale è possibile intervenire agendo sui fattori di rischio modificabili (**prevenzione secondaria**).

L'utilizzo cronico di farmaci di provata efficacia e le azioni tese a modificare gli stili di vita si sono dimostrate strategie efficaci per la prevenzione di nuovi eventi coronarici.

Questo **Pacchetto Informativo** intende approfondire:

- i trattamenti farmacologici di provata



efficacia per la prevenzione secondaria delle recidive di eventi coronarici;

- gli interventi utili di correzione degli stili di vita;
- le evidenze disponibili sulla efficacia delle statine e degli inibitori del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e sartani) nella prevenzione secondaria della malattia cardiovascolare.

Nelle pagine successive...

Che cosa raccomandano le linee guida. Concordanze e discordanze	2-3
• Stili di vita: efficaci quanto i farmaci?	4-6
• Quali livelli di pressione e di LDL raggiungere?	7
Statine in prevenzione secondaria	
• Le evidenze consolidate	8-10
• Che cosa aggiungono i trattamenti intensivi?	
• I dati di sicurezza	
ACE-inibitori e sartani in prevenzione secondaria	
• Le indicazioni e i principali studi	11-15
• I risultati delle metanalisi	
• Gli RCT di confronto prima del 2008	
• Gli studi ontarget e transcendent	
Conclusioni e dati di prescrizione	16

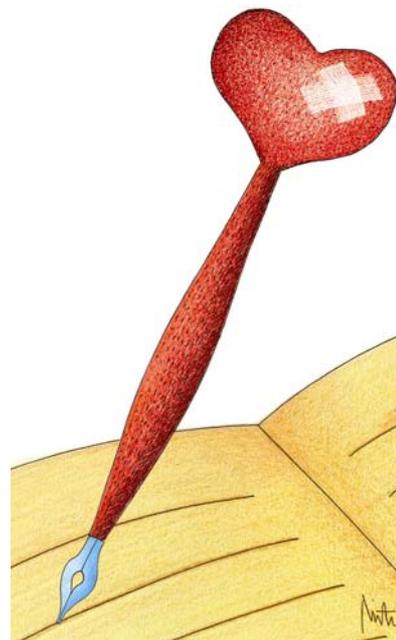
Linee guida a confronto

Le **Sindromi Coronariche Acute (SCA)** rappresentano l'insieme delle patologie responsabili di una ischemia miocardica acuta (IMA): l'angina instabile, l'infarto miocardico senza elevazione del segmento ST (NSTEMI) e l'infarto miocardico con elevazione del segmento ST (STEMI).¹ Questa classificazione sottende diverse modalità di stratificazione del rischio iniziale del paziente e delle successive strategie.

All'esordio dei sintomi clinici la presenza della sopraelevazione del tratto ST nell'ECG è sinonimo di necrosi a tutto spessore della parete muscolare cardiaca (STEMI) e richiede l'attivazione di immediate procedure di riperfusione.

Le SCA senza sopraelevazione del segmento ST non richiedono, generalmente, la necessità di riperfusione immediata e la differenziazione tra i quadri di infarto miocardico senza sopraelevazione del segmento ST (NSTEMI) e angina instabile è tardiva, basandosi per lo più sulle modificazioni dei biomarkers.

Questi scenari sono comunque da considerare come una unica entità clinica per la successiva strategia di prevenzione delle recidive (prevenzione cardiovascolare secondaria).



Linee guida sulla prevenzione secondaria cardiovascolare

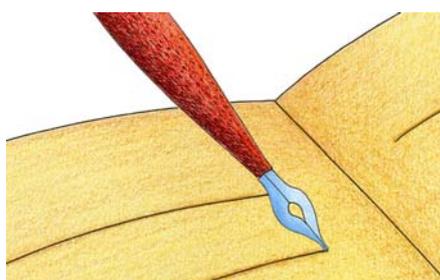
Una ricerca nelle banche dati di linee guida (LG) e nei siti delle principali società scientifiche cardiologiche ha permesso di individuare 9 LG sulla prevenzione secondaria cardiovascolare (cv) pubblicate dal 2005 ad oggi. Fra queste, ne sono state individuate 6 sulla base della pertinenza dell'argomento e dei requisiti metodologici minimi (composizione multidisciplinare del panel, revisione sistematica della letteratura).

Fra i documenti selezionati e raccolti nella tabella qui a lato, quattro sono europei, uno è statunitense e uno australiano.

Le raccomandazioni delle varie LG che sono state confrontate riguardano:

- gli stili di vita;
- i trattamenti cronici raccomandati dopo la dimissione;
- i livelli target di colesterolo LDL e di pressione arteriosa raccomandati.

Il confronto ha consentito di identificare i punti di concordanza e le eventuali discordanze fra le raccomandazioni (vedi pagina 3).



sigla	Linea Guida
NICE ^{2,3} 2007/2008	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i> . Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. NICE clinical guideline 48.
	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i> . Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline 67.
SIGN ⁴ 2007	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i> . Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. SIGN 97.
AHA/ACC ⁵ 2006 Update	<i>American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC)</i> . Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 .
HAS ⁶ 2007	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i> . Maladie Coronarienne.
ESC ⁷ 2007	<i>European Society of Cardiology (ESC)</i> . Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica.
AU/NZ ⁸ 2006	<i>National Heart Foundation of Australia (NHFA) / Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ)</i> . Guidelines for the management of acute coronary syndromes.

Che cosa raccomandano le linee guida

Concordanze e discordanze

Di seguito viene fornita una rapida sinossi dei **punti di concordanza e discordanza delle 6 LG selezionate**. In particolare sono schematizzate le raccomandazioni inerenti la terapia farmacologica e la modifica degli stili di vita dopo un evento ischemico coronarico, in base alla presenza di comorbidità o fattori di rischio.

Legenda

- Concordanza**
- Concordanza non completa**
- Concordanza come 2^a scelta**

Paziente con pregresso IMA/SCA associato a	Vedi pag 4-6		Vedi pag. 11-15		Vedi pag. 8-10		Altra classe di farmaco
	Modifica stili di vita	ASA bassa dose	Beta bloccanti	ACE inibitori	Inibitori angio.II	Statine	
NO CO-PATOLOGIE	Concordanza	Concordanza	Concordanza	Concordanza	Concordanza come 2 ^a scelta	Concordanza non completa	
IPERTENSIONE	Concordanza	Concordanza	Concordanza	Concordanza	Concordanza come 2 ^a scelta	Concordanza non completa	Antipertensivi necessari per i target
DISLIPIDEMIA	Concordanza	Concordanza	Concordanza	Concordanza	Concordanza come 2 ^a scelta	Concordanza	Fibrati Ac. Nicotinico
DIABETE	Concordanza	Concordanza	Concordanza	Concordanza	Concordanza come 2 ^a scelta	Concordanza	Ippoglicemizzanti/ insulina
INSUFFIC. RENALE	Concordanza	Concordanza	Concordanza	Concordanza	Concordanza come 2 ^a scelta	Concordanza non completa	

OMEGA 3

Tutte le LG prese in esame raccomandano il consumo di pesce ad alto contenuto di omega 3; le LG NICE e SIGN^{2,4} specificano la frequenza, che va da 2 a 4 volte a settimana. Due LG^{2,5} suggeriscono di assumere 1 g/die di supplementi a base di omega 3 come alternativa.

Nessuna delle LG fa raccomandazioni contrarie all'uso di omega 3.

BETABLOCCANTI

La terapia betabloccante dovrebbe essere iniziata subito dopo un IMA, a tutti i pazienti (anche se diabetici) anche in presenza di disfunzione ventricolare sinistra (sintomatica o asintomatica).

La maggior parte delle LG afferma esplicitamente che il trattamento va protratto indefinitamente, utilizzando nel range delle dosi registrate quelle massime tollerate, salvo controindicazioni cliniche rilevanti.

ANTIAGGREGANTI

Tutte le LG concordano sulla necessità di prescrivere cronicamente ASA a basso dosaggio (75-150 mg) in questa tipologia di pazienti salvo controindicazioni cliniche rilevanti. In Italia l'utilizzo di clopidogrel è regolato da un piano terapeutico⁹ che ne limita l'uso:

- in monoterapia a lungo termine esclusivamente nei casi di controindicazione ad ASA o ticlopidina
- in associazione con ASA
 - nella SCA senza innalzamento di ST (trattamento di 6 mesi rinnovabile);
 - nell'angioplastica percutanea con applicazione di stent non medicato (per 1 mese);
 - nell'angioplastica percutanea con applicazione di stent medicato (per 6 mesi);
 - come terapia antiaggregante a breve termine per la prevenzione secondaria.

Qualora il paziente debba sottoporsi ad un intervento chirurgico, la terapia antiaggregante (ASA o ASA + clopidogrel) deve essere sospesa 7-10 gg prima della procedura e ripresa entro 24 ore dall'intervento.¹⁰ Nel caso l'intervento sia un by-pass aorto-coronarico dovrà essere sospeso il solo clopidogrel (5-10 gg prima).¹⁰ Nei portatori di stent coronarici la doppia antiaggregazione non dovrebbe essere sospesa in occasione di interventi chirurgici che si effettuano entro:¹⁰

- 6 settimane dall'impianto di uno stent non medicato;
- 12 mesi dall'impianto di uno stent medicato.

Stili di vita dopo un infarto

Efficaci quanto i farmaci

Modificare gli stili di vita è difficile, richiede adattamenti faticosi e la semplice conoscenza delle "buone pratiche" non si traduce automaticamente in una adesione stabile. Tuttavia fumo, alcool, attività fisica e alimentazione rappresentano ambiti di intervento fondamentali per tutti i pazienti in prevenzione cardiovascolare (CV) secondaria: l'adozione di stili di vita idonei consente una riduzione del rischio di nuovi eventi CV, di efficacia paragonabile a quella dei trattamenti farmacologici. Spetta al medico presentarne i benefici, identificare gli ostacoli e aiutare così il paziente ad adottare strategie comportamentali per lui utili.

In questa sezione:

- sono analizzate le **prove di efficacia disponibili** sull'impatto degli stili di vita con alcuni suggerimenti per rendere le raccomandazioni più praticabili (pag. 4-5);
- viene illustrato un possibile **approccio di cambiamento** degli stili di vita per gradi (pag. 6);
- sono discussi alcuni "falsi miti" sulla **attività sessuale nel post-IMA** (pag. 6).



Tutte le Linee Guida raccomandano

Fumo	<ul style="list-style-type: none"> • Smettere di fumare • Counselling e programmi per smettere • Eventuale trattamento farmacologico
Attività fisica	<ul style="list-style-type: none"> • 30 - 40 minuti al giorno (tutti i giorni o quasi tutti) in accordo con le condizioni fisiche
Scelte alimentari	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta mediterranea*
Alcool	<ul style="list-style-type: none"> • Limitarne il consumo a 1-2 unità alcoliche al dì
Riduzione del peso	<ul style="list-style-type: none"> • Obesi e sovrappeso dovrebbero tendere a una riduzione del peso

(*). Solo la LG NICE² parla espressamente di "dieta mediterranea". Tuttavia le raccomandazioni alimentari contenute nelle altre LG rappresentano di fatto nel loro complesso la dieta mediterranea (vedi riquadro pag. 6)

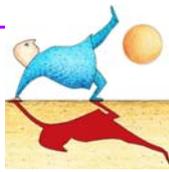
Fumo



Diversi studi e revisioni sistematiche hanno evidenziato che, in pazienti di qualsiasi età con pregresso IMA, **smettere di fumare riduce il rischio di morte** di almeno un terzo. Anche il rischio di una recidiva di **IMA** sarebbe ridotto in proporzione simile. In termini assoluti, ci sarebbe un decesso in meno per ogni 13 persone che smettono.¹¹

La difficoltà di ottenere risultati durevoli su questo obiettivo è nota. **Per motivare i pazienti a smettere** è necessario che questi identifichino il nesso di causalità diretta tra il fumo e l'evoluzione della propria cardiopatia.⁷ I risultati migliori a breve e lungo termine si riscontrano in occasione della diagnosi di malattia CV o a seguito di procedure invasive (es. coronarografia patologica o angioplastica).⁷ Il ricorso a centri specializzati o a supporti farmacologici rappresenta una modalità consigliata dalle LG in pazienti motivati.^{7,12,13}

Attività fisica



Diversi RCT hanno evidenziato i benefici dell'attività fisica nel post-IMA riconoscendone la dignità di un vero trattamento efficace nel ridurre il numero di recidive e aumentare la sopravvivenza.¹⁴ Una revisione del 2004¹⁵ (48 RCT; 8.940 pazienti) ha mostrato che i soggetti che svolgevano regolarmente attività fisica, presentavano un rischio di morte CV ridotto di circa un quinto.

Il miglioramento della prognosi è stato riscontrato con differenti tipi di esercizio fisico extra-lavorativo (camminata veloce, bicicletta, nuoto, palestra).¹⁶

La ripresa dell'attività fisica dopo la dimissione dovrebbe essere graduale per durata e intensità e avvenire, possibilmente, all'interno di strutture riabilitative. Le LG raccomandano come obiettivo finale sessioni di esercizio della durata di almeno 30 minuti, se possibile tutti i giorni (vedi tabella pag.4). L'intensità dovrebbe essere tale da raggiungere il 60-75% della frequenza cardiaca teorica (calcolabile approssimativamente sottraendo l'età a 220); questa equivale nella pratica ad un leggero senso di affanno che consenta però al paziente di parlare durante l'esercizio.^{2,4,6,7}

Suggerimento

L'attività fisica è efficace solo se eseguita con regolarità e per la durata di almeno tre ore alla settimana.

Stili di vita

Allungare la vita a tavola

Alimentazione: la più "praticabile"

Alcune revisioni sistematiche di studi osservazionali hanno dimostrato come, dopo un evento CV, scelte alimentari riconducibili alla "dieta Mediterranea" siano efficaci nel diminuire il rischio di recidive; esse pertanto fanno parte delle raccomandazioni delle LG.²

Lo studio osservazionale di maggiori dimensioni sugli effetti di una dieta mediterranea in prevenzione secondaria è stato condotto in Italia: ha valutato nell'arco di 6,5 anni oltre 11.000 soggetti colpiti da recente infarto.¹⁷ Il campione è stato suddiviso in 4 gruppi (quartili) di pari numerosità in base al consumo dichiarato di pesce, olio di oliva, frutta e verdure fresche nel corso dello studio.

La mortalità osservata nel gruppo con la minore adesione alla dieta mediterranea era doppia rispetto a quella del gruppo che la seguiva maggiormente. Il dato era osservabile anche dopo correzione statistica per alcuni fattori di rischio (età avanzata, sesso maschile, fumo, sedentarietà, ecc.). L'apporto conoscitivo degli RCT in questo caso è limitato a causa della adesione non sempre ottimale ai consigli dietetici, della ridotta numerosità dei campioni studiati o della durata relativamente breve degli studi.^{18,19}

Non vi sono dati su esiti clinici importanti sugli effetti della assunzione di steroli vegetali (come attualmente pubblicizzato per alcuni yogurt).

Riguardo alle modalità di assunzione del cibo, un recente studio osservazionale condotto in Giappone su 3287 soggetti adulti ha dimostrato che, a parità di calorie introdotte, chi mangia in fretta o fino alla sazietà ha un rischio 2 volte superiore di essere sovrappeso rispetto a chi mangia lentamente e smette di mangiare prima di essere sazio. Il rischio di sovrappeso cresce fino a 3 volte per chi ha entrambi questi comportamenti (mangia velocemente e fino a sazietà).²⁰

Qualche suggerimento pratico:

- proporre scelte qualitative e applicabili (vedi pag. 6). Le diete articolate in cui si pesano in modo minuzioso le varie quantità di alimenti hanno un minore tasso di adesione;
- sostituire cibi molto calorici, come snack e dolci, con frutta e verdura;
- mangiando la carne, si pensi di fare il prossimo pasto con pesce o legumi;
- mangiare lentamente e fermarsi prima di sentirsi sazi.

Dieta "Mediterranea" vuol dire...

- Consumare quotidianamente frutta e verdura (almeno una porzione).
- Mangiare legumi 1-2 volte la settimana
- Limitare l'utilizzo di burro e altri grassi saturi; preferire condimenti vegetali, in particolare olio di oliva extravergine.
- Consumare almeno 2 volte alla settimana pesce ad elevato contenuto di acidi grassi omega 3 (es. pesce azzurro, trota, salmone, tonno e sgombrò, anche in scatola).

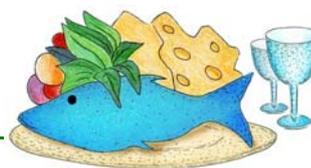
Vino e bevande alcoliche

L'alcol induce un incremento del colesterolo HDL e alcune componenti specifiche del vino (resveratrolo, antociani, ecc.) possono contribuire in vario modo a ridurre il rischio CV.

Un'ampia revisione sistematica di studi osservazionali evidenziava già negli anni '80 come l'assunzione di moderate quantità di alcol fosse associata ad una riduzione della metà della mortalità per cause CV.²¹ In prevenzione secondaria la riduzione della mortalità osservata è stata di circa un quinto.^{22,23}

Su questi dati si basano le raccomandazioni di LG che prevedono un massimo di 2-3 bicchieri di vino o birra o bicchierini di superalcolico al giorno per gli uomini (solo 1-2 per le donne) evitando assunzioni di elevate quantità in breve tempo.²

Nei pazienti con ipertrigliceridemia la LG AHA raccomanda di non consumare alcolici.⁵



Riduzione del peso

La correzione del sovrappeso e dell'obesità addominale riduce i fattori di rischio; in studi eseguiti nella popolazione generale ed in prevenzione secondaria la riduzione del peso corporeo di 10 kg ha ridotto i nuovi eventi coronarici di circa un ottavo.²⁴

La maggior parte delle LG raccomanda una riduzione del BMI (con target <25 Kg/m²) e della circonferenza vita (target <102 cm nei maschi e <88 cm nelle femmine). La LG della AHA⁵, in particolare, raccomanda di porsi come obiettivo iniziale una riduzione di peso del 10%.

Suggerimento

Vista la difficoltà nel conseguire i risultati raccomandati, una riduzione stabile di peso del 5% può già essere considerata un risultato non trascurabile.

Stili di vita

Cambiare può essere difficile, ma efficace

Modifiche, anche a piccoli passi

Numerosi fattori (culturali, lavorativi, attitudinali e di praticabilità) rendono difficile l'adesione alle raccomandazioni delle LG. Il medico svolge un ruolo importante aiutando il paziente a identificare le aree di cambiamento e i fattori di ostacolo, concordando le strategie più praticabili.

Considerando le difficoltà può essere utile:

- indicare gli obiettivi, accettando eventualmente un **processo di cambiamento per gradi, a partire da modifiche minime** e prevedendo adattamenti successivi;
- considerare l'**integrazione tra i diversi obiettivi** in base alle possibilità del paziente, ricordando che alimentazione, consumo di alcol e attività fisica concorrono a determinare il peso.

Lo schema riportato di seguito riassume tre dei possibili gradi di cambiamento. Per i diversi stili di vita sono illustrati i principali obiettivi che il medico può proporre: per ogni singolo paziente dovrà identificare quelli più opportuni sulla base delle abitudini di partenza e concordare modalità e tempi di raggiungimento.

Ad esempio: ridurre il peso è difficile, specie se si sta smettendo di fumare. In questo caso è possibile concentrarsi sull'obiettivo minimo, proponendo una modifica qualitativa dell'alimentazione (es. una portata in più di frutta o verdura in sostituzione di cibi più calorici).

Oppure a chi già segue gli obiettivi minimi ma ha una vita sedentaria, si può proporre di programmare attività fisica regolare per ridurre il peso corporeo di almeno il 5%.

Obiettivi minimi

- Inserire una portata in più di **frutta e verdura** al giorno 
- Mangiare **pesce** (anche in scatola) una volta alla settimana
- Evitare **calorie inutili** (snack calorici e bibite in genere)

Non fumare



Sarebbe ancora meglio

- Inserire due portate in più di **frutta e verdura** al giorno 
- Mangiare **pesce** (non fritto) due volte alla settimana
- Consumare cibi integrali
- Limitare il consumo di **alcol** 

Ridurre il peso del 5%



Fare attività fisica regolare



L'ideale sarebbe

- 5 portate di **frutta e verdura** al dì 
- **Pesce** almeno 3 volte la settimana
- Almeno 1 pasto di **legumi** la settimana
- Limitare il consumo di **carne**
- Non più di un paio di **bicchieri di vino** al giorno 

Ridurre il peso del 10%



Arrivare a 30-40 minuti di attività fisica al giorno



E l'attività sessuale?

L'attività sessuale richiede dal punto di vista fisico uno sforzo paragonabile al camminare ad andatura moderata o pedalare in piano a 15 km/ora.

In generale nei cardiopatici ischemici l'aumento del rischio assoluto legato alla attività sessuale è molto basso²⁵ e in soggetti che svolgevano regolare attività fisica non è stato riscontrato aumento di rischio. Questi risultati sono in linea con le affermazioni di un testo storico di riferimento in cardiologia²⁶, dove si sostiene che dopo un IMA è possibile una vita normale sotto tutti gli aspetti.

La LG NICE² dedica diverse raccomandazioni alla attività sessuale nel post IMA, tra esse:

- è possibile riprendere la propria vita sessuale, trascorse 4 settimane dall'evento acuto.
- nei maschi con disfunzione erettile e pregresso IMA l'impiego degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 non è associato ad un ulteriore aumento del rischio CV se i farmaci sono utilizzati correttamente evitando l'associazione coi nitroderivati.



Che cosa raccomandano le linee guida Quali livelli di pressione e di LDL raggiungere?

Livelli pressori ottimali

Per quanto riguarda i target pressori da raggiungere, le LG non esprimono specifiche raccomandazioni per i pazienti con pregresso IMA o SCA.

I valori da raggiungere dipendono dalla eventuale patologia associata (diabete, malattia renale cronica con proteinuria, ecc.).

Target pressorio	Pazienti	LG
<140/85-90 mmHg	senza copatologie	NICE, AHA, ESC, AU/NZ, HAS, SIGN
<130/80-85 mmHg	con diabete, malattia renale cronica o danno d'organo	SIGN, AHA, ESC, HAS, AU/NZ
<125/75 mmHg	proteinuria >1 g/die (con o senza diabete)	AU/NZ

Colesterolemia LDL: livelli ottimali

Un confronto fra le raccomandazioni in prevenzione secondaria (LG esaminate) e quelle in prevenzione primaria (LG ATP III)²⁷ sui livelli di LDL da raggiungere consente di evidenziare le concordanze e le discordanze fra i vari documenti (vedi schema pag.3). Risulta evidente che:

@ La sola LG SIGN⁴ raccomanda di raggiungere un livello di LDL <115 mg/dL come standard minimo.

@ La maggior parte delle LG affermano che in tutti i pazienti in prevenzione secondaria si deve tendere a valori di LDL <100 mg/dL.

@ La LG NICE³ raccomanda di iniziare il trattamento ipolipemizzante con simvastatina 40 mg. Tale dose è aumentabile fino a 80 mg di simvastatina se non si raggiunge una colesterolemia LDL <80 mg/dL.

La LG AU/NZ⁸ raccomanda un livello di LDL <80 mg/dL.

La LG ESC⁷ raccomanda di raggiungere un livello di LDL <100 mg/dL e di scendere al di sotto di 80 mg/dL quando fattibile.

@ Secondo la LG AHA⁵ il livello di LDL da raggiungere è <100 mg/dL e può essere ragionevole spingersi a un valore di LDL <70 mg/dL. Se prima di iniziare il trattamento il livello di LDL è compreso fra 100 e 70 mg/dL è ragionevole trattare fino a raggiungere un livello di LDL <70 mg/dL.

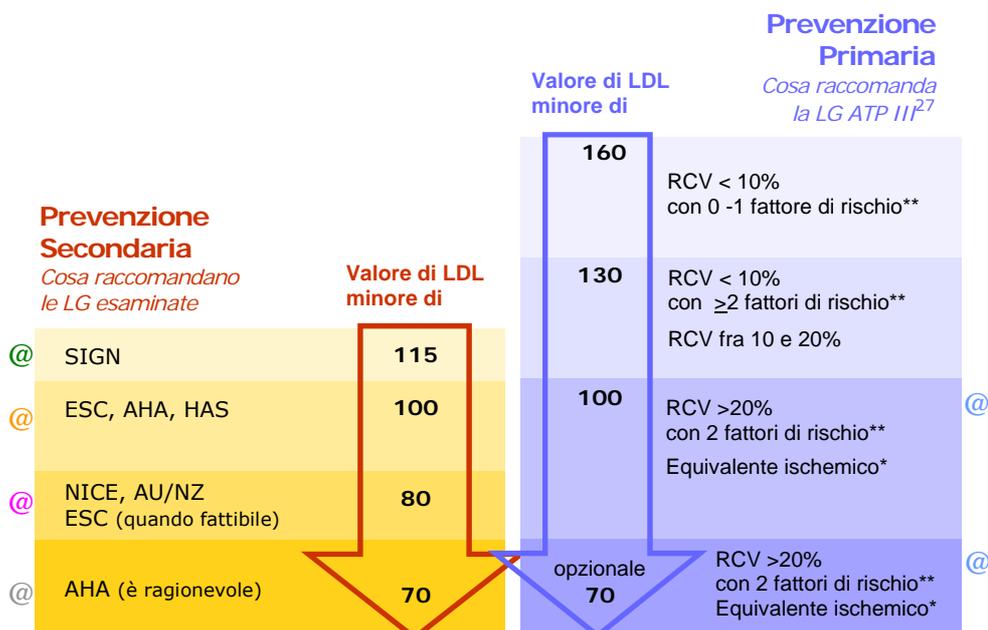
@ Per i pazienti in **prevenzione primaria** a rischio cardiovascolare (RCV) elevato (>20% a 10 anni + 2 fattori di rischio maggiori**) o con condizioni cliniche considerate quali equivalenti ischemici*, l'ATP III concorda con i target di LDL delle principali LG in prevenzione secondaria.²⁷

Figura 1. Livelli ottimali di LDL indicati dalle LG esaminate.

I valori di LDL indicati rappresentano un limite superiore. Vedi pag. 2 per i riferimenti bibliografici delle LG citate.

(*) Sono considerati equivalenti ischemici: diabete, arteriopatia periferica, aneurisma dell'aorta, TIA, stroke embolico o stenosi della carotide >50%.

(**) Fattori di rischio maggiori secondo ATP III: familiarità, fumo, ipertensione, HDL <40 mg/dL



Quali livelli di LDL e pressione raggiungere?

Statine in prevenzione secondaria

Le evidenze consolidate

Diversi RCT vs placebo hanno dimostrato l'efficacia di simvastatina, pravastatina e fluvastatina nel ridurre il rischio di mortalità, cardiovascolare e totale, o di un secondo evento CV in pazienti che nella maggior parte dei casi avevano già sofferto di un pregresso evento ischemico coronarico. I risultati favorevoli sono stati ottenuti (nei pazienti trattati) con dosaggi "convenzionali" (standard) delle statine disponibili, partendo da valori medi di colesterolo LDL superiori o uguali a 130 mg/dL.

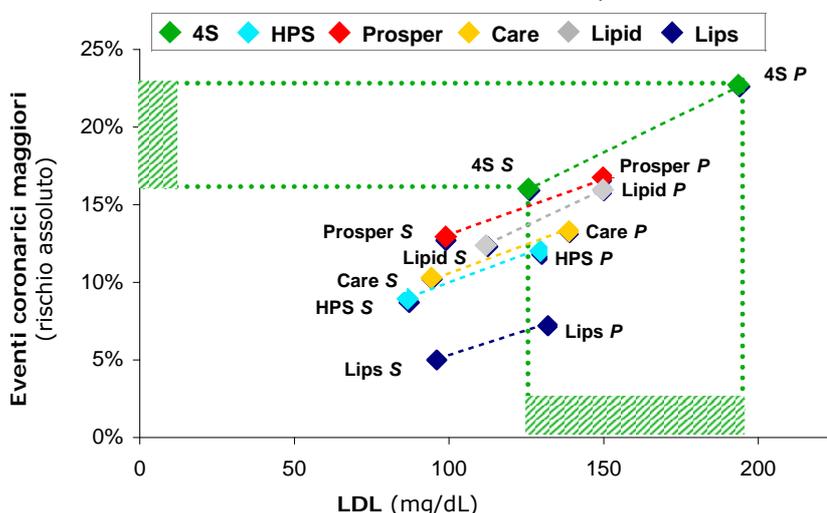
Tabella 1. Caratteristiche dei principali RCT che hanno dimostrato l'efficacia di statine rispetto al placebo.
*I valori si riferiscono a morte coronarica + infarto del miocardio.

RCT (anno)	Pazienti	Intervento vs Controllo	Outcome principale	Tempo	Riduzione di LDL (mg/dL)	Eventi coronarici maggiori* (%)
4S ²⁸ (1994)	4.444 pz Età: 59 anni Progresso IMA: 79% Maschi: 81% LDL media: 194 mg/dL	simva 20-40mg (37% con 40mg) vs placebo	8% vs 12% mortalità totale	5,4 anni	126 vs 194 -35%	15,9% vs 22,6% -6,7%
HPS ²⁹ (2002)	20.536 pz Età > 65 anni: 46% Progresso IMA: 65% Maschi: 75% LDL media: 130 mg/dL	simva 40mg vs placebo	12,9% vs 14,7% mortalità totale	5,3 anni	87 vs 130 -33%	8,7% vs 11,8% -3,1%
PROSPER ³⁰ (2002)	5.804 pz Età: 75,3 anni Prec. evento CV: 44% Maschi: 48% LDL media: 150 mg/dL	prava 40mg vs placebo	14,2% vs 16,2% eventi CV	3,2 anni	99 vs 150 -34%	12,7% vs 16,7% -4,0%
CARE ³¹ (1996)	4.159 pz Età media: 59 anni Progresso IMA: 100% Maschi: 86% LDL media: 139 mg/dL	prava 40mg vs placebo	10,2% vs 13,2% IMA/mortalità CV	5,0 anni	95 vs 139 -32%	10,2% vs 13,2% -3,0%
LIPID ³² (2002)	9.014 pz Età media: 62 anni Prec. IMA/SCA: 100% Maschi: 83% LDL media: 150 mg/dL	prava 40mg vs placebo	6,4% vs 8,3% mortalità CV	6,1 anni	113 vs 150 -25%	12,3% vs 15,9% -3,6%
LIPS ³³ (2002)	1.677 pz Età media: 60 anni Rivasc. coronar.: 100% Maschi: 84% LDL media: 132 mg/dL	fluva 40mg x 2 vs placebo	21,4% vs 26,7% eventi CV	3,9 anni	96 vs 132 -27%	5,0% vs 7,2% -2,2%

Quando le LDL medie di partenza sono MAGGIORI di 130 mg/dL?

Negli studi che hanno valutato pazienti con precedenti eventi CV o a rischio CV elevato, una riduzione relativa delle LDL del 30-35% produce in 5 anni una riduzione assoluta di almeno il 3% (ma anche fino a 6,7%) degli eventi coronarici.

Figura 2. Percentuale di eventi coronarici maggiori rispetto al valore di LDL. Di fianco al nome dello studio: S=statina; P=placebo.



Statine in prevenzione secondaria

Che cosa aggiungono i trattamenti intensivi?

Mentre è stato dimostrato il beneficio clinico di raggiungere livelli di LDL attorno a 100 mg/dL (vedi pag. 8), alcuni studi realizzati più recentemente hanno valutato gli effetti di trattamenti con statine a dosi elevate (80 mg), con l'obiettivo di abbassare il colesterolo LDL sotto a 70-80 mg/dL. Si tratta di 4 RCT condotti per almeno 2 anni in pazienti con cardiopatia ischemica (pregresso-IMA/SCA) e colesterolemia LDL media compresa tra 121 e 98 mg/dL all'arruolamento, in cui sono state confrontate alte dosi rispetto a dosi standard.

NON sono attualmente disponibili RCT che abbiano dimostrato l'efficacia, su indicatori clinici primari, di rosuvastatina e dell'associazione ezetimibe+simvastatina nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica (vedi Pacchetto Informativo 1/2009).

Tabella 2. Caratteristiche dei principali RCT di confronto fra statine (alte dosi rispetto a dosi standard).

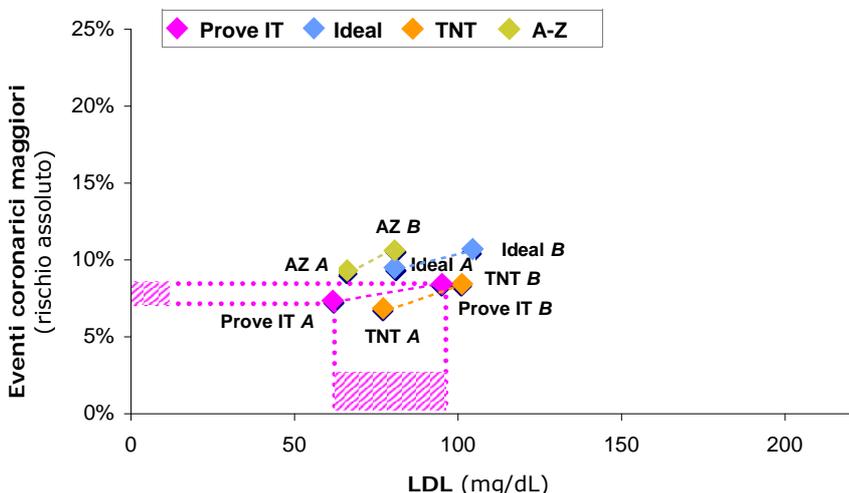
*I valori si riferiscono a morte coronarica + infarto del miocardio: sono utilizzati i dati presenti nella metanalisi di Cannon et al.³⁴
NS: non statisticamente significativo.

RCT (anno)	Pazienti	Intervento vs Controllo	Outcome principale	Tempo (anni)	Riduzione di LDL (mg/dL)	Eventi coronarici maggiori* (%)
◆ PROVE-IT ³⁵ (2004)	4.162 pz Età media: 58 anni Post-IMA/SCA: 100% Diabete 17,5% LDL mediana: 106 mg/dL	atorva 80mg vs prava 40mg	eventi CV 22,4% vs 26,3%	2 anni	62 vs 95 -34,7%	7,0% vs 8,3% -1,3 % NS
◆ IDEAL ³⁶ (2005)	8.888 pz Età media 62 anni Post-IMA: 100% Diabete 12% LDL media: 121 mg/dL	atorva 80mg vs simva 20mg	eventi coronarici maggiori 9,3% vs 10,4% NS	4,8 anni	81 vs 104 -22,1%	9,3% vs 10,4% -1,1 % NS
◆ TNT ³⁷ (2005)	10.001 pz Età media: 61 anni Post-IMA/SCA/angina: 100% Diabete 15% LDL media: 98 mg/dL	atorva 80mg vs atorva 10mg	eventi CV maggiori 8,7% vs 10,9%	4,9 anni	77 vs 101 -22%	6,7% vs 8,3% -1,6 %
◆ A to Z ³⁸ (2004)	2.232 pz. Età media: 61 anni Post-IMA/SCA 100% Diabete 24% LDL media: 111 mg/dL	simva 80mg vs simva 20mg	eventi CV maggiori 14,4% vs 16,7% NS	2 anni	66 vs 81 - 21%	9,1% vs 10,5% -1,4% NS

Se le LDL medie di partenza sono MINORI di 120 mg/dL?

Gli studi sui trattamenti più aggressivi con statine in pazienti con valori medi di LDL < 120 mg/dL, a fronte di un ulteriore netto calo del valore di LDL, mostrano riduzioni più modeste e non sempre statisticamente significative del rischio di nuovi eventi coronarici.

Figura 3. Percentuale di eventi coronarici maggiori rispetto al valore di LDL. Di fianco al nome dello studio: B=bassa dose; A=alta dose.



Statine: quale futuro?

La ricerca ha fatto notevoli passi in avanti nel definire la multifattorialità della malattia aterosclerotica e nel riconoscere un ruolo importante alle terapie ipolipemizzanti (in particolare alle statine) nella prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori. Attualmente, si ipotizza che l'efficacia clinica delle terapie ipolipemizzanti potrebbe dipendere anche dalla loro capacità di agire su altri marker biologici (HDL, proteina C-reattiva, trigliceridi, uricemia, ecc.). Alcuni studi stanno valutando tali ipotesi. Tuttavia, non esistono ad oggi dati conclusivi che le possano confermare (vedi Pacchetto 1/2009).

Statine. Dosi standard o alte dosi?

Statine in prevenzione secondaria

I dati di sicurezza

Dosi standard. Le metanalisi che riassumono i risultati degli RCT disponibili suggeriscono che le statine usate a dosaggi standard sono ben tollerate. Rispetto al placebo, sono lievemente più frequenti (1,4% vs 1,1%) i casi di aumento delle transaminasi (>3 volte i valori massimi) che comportano sospensione del trattamento.^{39,40} La comparsa di mialgie con aumento delle CPK (>10 volte i valori massimi) si osserva in meno dello 0,01% dei trattati.^{41,42}

Dosi elevate. La tabella 3 mostra i risultati di una recente metanalisi dei quattro studi illustrati a pag. 9 (oltre 27.000 pazienti trattati con alte dosi).⁴³ Le differenze di eventi avversi tra dosaggi elevati e standard sono relativamente limitate: si verifica un evento avverso in più che richiede la sospensione del trattamento circa ogni 50 persone trattate con dosaggi elevati, mentre la mortalità totale non si modifica. Gli autori della metanalisi concludono che per ogni evento cardiovascolare risparmiato con il trattamento intensivo ci si dovrebbe attendere in media 5 eventi avversi potenzialmente gravi, soprattutto a carico del fegato.

Tabella 3. Differenze assolute di eventi avversi negli RCT che hanno confrontato dosi elevate vs dosi standard di statine.⁴³

Tipo di eventi avversi (EA)	Range % con dosi standard	Aumento medio con dosi elevate
EA che hanno provocato la sospensione dei trattamenti	1,5-5,2%	+2,1%
Aumento delle transaminasi (>3 volte il valore massimo)	0,16-1,1%	+1,2%
Mialgia con elevazione della CPK (>10 volte il valore massimo)	0-0,1%	+0,07%

Dosi elevate: alcune considerazioni pratiche

Alcuni autori⁴⁴ e varie LG suggeriscono di **iniziare la terapia con dosi standard** e di aumentarle, quando necessario dopo averne valutato la tollerabilità. Può essere buona pratica clinica evitare l'impiego di trattamenti aggressivi in alcune tipologie di pazienti, meno rappresentate negli studi:

- età >75 anni
- donne di piccola corporatura
- epatopatici o alcolisti
- insufficienza renale (VFG<60 mL/min)
- miopatie con CPK aumentate
- insufficienza cardiaca con FE<30%
- politerapia, soprattutto con farmaci inibitori del citocromo P450 (vedi Pacchetto n. 7/2004)

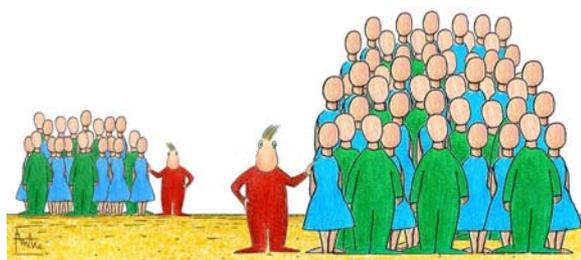
Trasferibilità dei dati di sicurezza. RCT vs studi post-marketing

Gli RCT possono includere pazienti più selezionati di quelli che si incontrano nella pratica clinica; ciò può rendere più difficile la trasferibilità dei risultati degli studi.^{44,45} Ad esempio nello studio TNT³⁷ (vedi pag. 9) sono stati inizialmente selezionati 18.469 pazienti, ridotti a 15.464 dopo l'interruzione di eventuali trattamenti ipolipemizzanti in corso e infine a 10.003 (definitivamente inclusi nello studio) dopo altre 8 settimane di terapia con statina a bassa dose. Tra i motivi di quest'ultima esclusione: una non meglio definita "non rispondenza ai criteri di randomizzazione" (4634); LDL > 130 mg/dL (648); decessi o eventi ischemici (211); eventi avversi dovuti alla statina (197, di cui 35 episodi di mialgia); aumento transaminasi (96); scarsa compliance (70); trigliceridi > 600 mg/dL (32); altre ragioni non specificate (349).

Va inoltre considerato che eventi avversi rari, come la rabdomiolisi, possono essere difficilmente valutati da studi con popolazioni selezionate che includono "solo" alcune migliaia di pazienti.⁴⁴

Studi di sorveglianza post-marketing basati su segnalazioni spontanee forniscono dati di sicurezza che integrano utilmente quelli degli RCT, anche se con alcuni inevitabili limiti (mancanza di gruppo di controllo, eterogeneità nella presentazione dei dati).

Uno studio post-marketing effettuato negli USA su oltre 250.000 utilizzatori di statine ha stimato che l'incidenza media di rabdomiolisi associata al trattamento con statine è ogni anno di circa 4-5 casi per 100.000 *trattati* con simvastatina, pravastatina o atorvastatina.⁴⁶ Secondo la FDA, pur essendoci la possibilità di differenze tra le varie statine, per tutte il rischio di rabdomiolisi è molto basso: l'incidenza di questo evento su 100.000 *prescrizioni* nei primi 6 mesi dopo la registrazione (quando l'attenzione agli eventi avversi è in genere maggiore) era stata di 0,3 casi per rosuvastatina e di 0,06 per atorvastatina (il corrispondente valore per la cerivastatina era stato di 2 per la dose di 0,4 mg e di 15,2 per la dose di 0,8 mg).⁴⁷



ACE-inibitori e sartani in prevenzione secondaria

le indicazioni e i principali studi

Tutte le LG nel post-IMA raccomandano l'uso di ACE-inibitori come farmaci di prima scelta nei pazienti con o senza scompenso/segni di insufficienza ventricolare sinistra; i sartani sono considerati una alternativa in pazienti che non tollerano gli ACE-inibitori. In questo contesto clinico i sartani sono registrati per un utilizzo di seconda scelta rispetto agli ACE-inibitori.

In questa pagina vengono messe a confronto le indicazioni attualmente registrate (oltre alla terapia dell'ipertensione, comune a tutti i principi attivi). Sono inoltre segnalati gli **RCT di maggiore numerosità e con risultati positivi a supporto delle indicazioni** eseguiti su pazienti infartuati con o senza scompenso/segni di insufficienza ventricolare sinistra.

Nelle prossime pagine saranno analizzati i principali studi che confrontano queste due classi di farmaci, in pazienti infartuati con o senza scompenso.



Tabella 4 A, B. Sintesi delle principali **INDICAZIONI REGISTRATE IN ITALIA** (celle colorate) per ACE-inibitori (tab. A) e sartani (tab. B). Tutti i farmaci citati hanno indicazione per ipertensione arteriosa.

A ACE Inibitori					B Sartani				
Principio attivo (in ordine di autorizzazione al commercio)	Post-IMA con/senza insufficienza ventricolare sx <i>principali RCT*</i>	Scompenso Cardiaco <i>principali RCT*</i>	Nefropatia diabetica	Brevetto scaduto	Principio attivo (in ordine di autorizzazione al commercio)	IMA recente e scompenso/ insufficienza ventricolare sx <i>principali RCT*</i>	Scompenso cardiaco (II scelta)** <i>principali RCT*</i>	Nefropatia diabetica	Brevetto scaduto
captopril	<i>Isis 4⁴⁸</i> <i>Valiant⁴⁹ (p.13)</i> <i>Optimaal⁶⁰ (p.13)</i> <i>Ccs-1⁶¹</i> <i>Save⁶²</i>	<i>Elite II⁶³ (p.13)</i>		SI	losartan		<i>Elite II⁶³ (p.13)</i>		NO
			valsartan		<i>Valiant⁴⁹ (p.13)</i>	<i>Val-Heft⁶³</i>		NO	
			irbesartan					NO	
			candesartan			<i>Charm⁶⁴</i>		NO	
enalapril		<i>Solvd⁶⁴</i> <i>Val-Heft II⁶⁵</i>		SI	<p>Note</p> <p>In tabella A cilazapril, moexepiril e spirapril sono stati omissi perchè hanno solo indicazione registrata per ipertensione arteriosa.</p> <p>In tabella B eprosartan, telmisartan e olmesartan sono stati omissi perchè hanno solo indicazione registrata per ipertensione arteriosa.</p> <p>* Gli RCT citati sono quelli con più di 800 pazienti.</p> <p>** Indicati se gli ACE-inib. non sono tollerati (o in aggiunta a).</p> <p>*** Lo studio Aire ha valutato pazienti nel post-IMA con segni clinici di scompenso cardiaco.</p>				
quinapril			SI						
lisinopril	<i>Gissi-3⁶⁶</i>	<i>Atlas⁶⁷</i>		SI					
ramipril	<i>Hope⁶⁸</i> <i>Aire^{69***}</i>	<i>Aire^{69***}</i>		SI					
benazepril				NO					
fosinopril				NO					
perindopril	<i>Europa⁶⁰</i>			NO					
delapril				NO					
trandolapril	<i>Trace⁶¹</i>			NO					
zofenopril	<i>Smile⁶²</i>			NO					

ACE inibitori: ampie le prove a supporto

Tra i 14 ACE-inibitori disponibili in Italia, ramipril, lisinopril, enalapril, perindopril e captopril sono quelli più studiati con valutazione di eventi cardiovascolari (RCT con più di 5000 pazienti esposti al farmaco).

In prevenzione secondaria CV, il maggior numero di studi/indicazioni su tutte le principali tipologie di pazienti e il minor costo (brevetto scaduto) rendono ramipril e lisinopril i principi attivi con il migliore rapporto costo/beneficio.

Il capostipite di questa famiglia (captopril) pur presentando ampie evidenze è poco utilizzato perchè richiede 3 somministrazioni/die.

Sartani: meno prove e indicazioni

Dei 7 sartani disponibili in Italia, solo tre (candesartan, losartan e valsartan) sono registrati per la terapia dello scompenso cardiaco quando gli ACE inibitori sono non tollerati/controindicati. Candesartan e valsartan sono indicati anche in aggiunta agli ACE inibitori, in caso di necessità (es. intolleranza ai beta bloccanti). L'unico sartano con indicazione nel post-IMA è il valsartan, ma solo in presenza di insufficienza ventricolare sinistra.

Nessun sartano è indicato nel post-IMA in assenza di scompenso/segni di insufficienza ventricolare sinistra: gli studi ontarget e transcend (vedi pag. 14-15) eseguiti su tale casistica di pazienti, non hanno ad oggi portato a modificare le indicazioni registrate.

ACE-inibitori e sartani in prevenzione secondaria i risultati delle metanalisi

Esistono numerose metanalisi che hanno valutato l'efficacia degli inibitori del sistema renina-angiotensina per le loro principali indicazioni d'uso.

In particolare diverse metanalisi⁶⁵⁻⁶⁹ hanno valutato l'efficacia degli ACE-inibitori in prevenzione secondaria su esiti clinicamente rilevanti, sia in presenza di scompenso/segni di insufficienza cardiaca sia in assenza di scompenso, dimostrando rispettivamente una riduzione della mortalità totale di circa il 6%⁶⁶ o di circa l'1%.⁶⁸

Un minor numero di metanalisi ha invece valutato l'efficacia dei sartani nel post-infarto - ma sempre in presenza di scompenso⁷⁰⁻⁷¹ - e ha confrontato le due classi di farmaci e la loro combinazione.⁷⁰⁻⁷³

In tabella 5, sono presentati i principali risultati della revisione sistematica⁷¹ con metanalisi che ha raccolto il maggior numero di studi. In tale metanalisi sono stati valutati solo gli esiti clinici mortalità totale e ricoveri per scompenso.

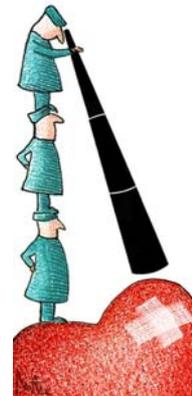


Tabella 5. Confronto tra ACE inibitori e sartani nel post-IMA (viene descritta la revisione sistematica⁷¹ con il maggior numero di pazienti valutati).

	Revisione/metanalisi	Principali risultati
Infarto con scompenso cardiaco stabilizzato	Una revisione sistematica ³⁶ del 2004 (24 RCT con 38.080 pazienti con IMA e scompenso stabilizzato) ha confrontato in 3 metanalisi: <ul style="list-style-type: none"> • sartani vs placebo • sartani vs ACE-inibitori • sartani + ACE-inibitori vs ACE-inibitori 	<ul style="list-style-type: none"> • sartani vs placebo: i sartani riducono sia la mortalità totale sia i ricoveri per scompenso. Su questo risultato il maggior contributo viene fornito da un RCT⁷⁴ effettuato su circa 2000 pazienti intolleranti agli ACE-inibitori. • sartani vs ACE-inibitori: nessuna differenza su mortalità totale e ricoveri per scompenso. • sartani + ACE-inibitori vs ACE-inibitori: la terapia combinata riduce i ricoveri per scompenso ma non la mortalità. Un'altra metanalisi⁷² suggerisce che questo effetto si evidenzia solo nei pazienti non trattati con β-bloccanti.
Infarto senza scompenso	Non sono al momento disponibili metanalisi sull'efficacia dei sartani.	

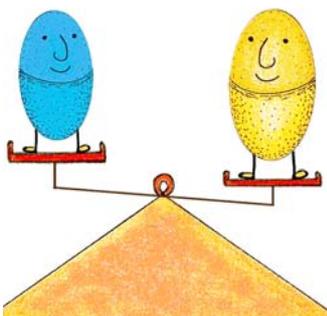
Tollerabilità

Poche differenze

Dalle metanalisi che hanno valutato anche la tollerabilità in diversi contesti clinici si evidenzia una minore incidenza di tosse con i sartani rispetto agli ACE-inibitori (circa il 7% in meno in una metanalisi del 2008 su pazienti ipertesi⁷⁵). Tuttavia, la differenza nel numero di pazienti che hanno abbandonato i vari RCT a causa della tosse è sempre stata piuttosto bassa (mediamente del 2-4%).

Svantaggi per la combinazione

Due metanalisi di nove⁷³ e quattro⁷⁶ RCT (rispettivamente di 18.160 e 17.337 pazienti) hanno specificamente valutato il profilo di tollerabilità della combinazione sartano+ACE-inibitore rispetto al solo ACE-inibitore in pazienti con scompenso cardiaco o IMA con insufficienza ventricolare sinistra, già in trattamento con dosi ottimali di ACE-inibitori. La terapia combinata si associa ad un aumento complessivo degli eventi avversi (+2,3%), in particolare ad un aumento dei casi di ipotensione (+1,1%) e di iperkaliemia (+0,6%) e a un peggioramento della funzione renale (+1%).



In conclusione: i risultati delle metanalisi

- Non sono state finora dimostrate differenze di efficacia tra sartani e ACE-inibitori nella prevenzione dei principali esiti clinici in pazienti infartuati con scompenso cardiaco o segni di insufficienza ventricolare sx.
- Solo gli ACE-inibitori hanno dati di efficacia in pazienti infartuati senza scompenso.
- La tollerabilità di sartani e ACE-inibitori è simile, se si eccettua l'aumento dei casi di tosse con gli ACE-inibitori.
- La combinazione di sartani e ACE-inibitori non apporta sostanziali benefici e causa un aumento degli eventi avversi.

ACE-inibitori e sartani in prevenzione secondaria gli RCT di confronto prima del 2008

Prima del 2008 sono stati pubblicati 3 RCT (con almeno 1000 pazienti e 1 anno di durata) di confronto fra ACE-inibitori e sartani su efficacia e sicurezza rispetto ad indicatori clinicamente rilevanti: Valiant,⁴⁹ Optimaal⁵⁰ ed Elite II.⁵³ I primi due, descritti in tabella 6, sono stati condotti su pazienti con infarto miocardico acuto con scompenso (stabilizzato e non).

Lo studio Elite II, i cui risultati sono sintetizzati in fondo alla pagina, è invece stato effettuato su pazienti scompensati (più della metà aveva un precedente infarto).

Tabella 6. Principali RCT di confronto tra sartani e ACE inibitori nel post-IMA prima del 2008.

	VALIANT (2003) ⁴⁹	OPTIMAAL (2002) ⁵⁰
Popolazione	N=14703	N=5477
	Età media: 65 anni	Età media: 67 anni
	Pazienti con IMA (entro i 10 giorni precedenti), segni clinici o strumentali di scompenso cardiaco e/o ridotta funzione ventricolare sx	Pazienti con IMA e segni/sintomi clinici di scompenso cardiaco e/o ridotta funzione ventricolare sx
	Ipertesi: 55%	Ipertesi: 36%
	Diabetici: 23%	Diabetici: 17%
	Frazione di eiezione media: 35%	
	Principali criteri di esclusione: intolleranti o con controindicazioni ad ACE-inibitori o sartani; con malattia valvolare emodinamicamente significativa	Principali criteri di esclusione: pazienti con angina instabile, aritmie, malattia valvolare emodinamicamente significativa o in attesa di intervento di bypass aorto-coronarico
Intervento	valsartan 80/160 mg x2 (n=4909)	losartan 50 mg/die (n=2744)
Controllo	<ul style="list-style-type: none"> •captopril 25/50 mg x3/die (n=4909) •valsartan 80/160mg x 2/die + captopril 25/50mg x3/die (n=4885) 	<ul style="list-style-type: none"> • captopril 50 mg x 3/die (n=2733)
Outcome primario	Mortalità totale	Mortalità totale
Tempo (durata)	Mediana: 25 mesi	Media: 32 mesi

VALIANT e OPTIMAAL: i principali risultati

Nello studio VALIANT il valsartan si è dimostrato di efficacia "non inferiore" al captopril sugli esiti mortalità totale (indicatore principale) ed eventi cardiovascolari. Successive analisi post hoc realizzate sui dati del VALIANT non hanno evidenziato nulla di più.

Nello studio OPTIMAAL invece il losartan non ha dimostrato la non inferiorità rispetto all'ACE-inibitore sulla mortalità totale (esito primario). Inoltre la mortalità cardiovascolare (esito secondario) nel gruppo losartan è risultata superiore del 2%. Alcuni autori hanno spiegato tale risultato negativo affermando che il dosaggio di losartan utilizzato (50 mg/die) era troppo basso.

Per quanto riguarda la sicurezza, i trattamenti a base di sartani hanno indotto un minor numero di interruzioni della terapia per tosse (dal 2 al 3% in meno) e per ipotensione. Nello studio Valiant la terapia combinata è stata meno tollerata (2-3% in più di interruzioni del trattamento rispetto ai singoli componenti).

Lo studio ELITE II⁵³

È stato effettuato su 3152 pazienti scompensati (il 58% con pregresso infarto) con l'obiettivo primario di dimostrare la superiorità del losartan vs captopril nel ridurre la mortalità totale nel gruppo losartan. L'ipotesi di superiorità non è stata dimostrata; si è invece osservato una maggiore mortalità totale, statisticamente non significativa, con il losartan (17,7% vs 15,9%).

In conclusione: i risultati degli RCT prima del 2008

- Gli studi di confronto tra sartani e ACE-inibitori pubblicati prima del 2008 evidenziano al massimo una "non inferiorità" dei sartani rispetto agli ACE-inibitori nella riduzione di esiti clinicamente rilevanti in pazienti con IMA e/o scompenso cardiaco.
- I sartani hanno dimostrato una migliore tollerabilità rispetto agli ACE-inibitori sulla comparsa di tosse.
- Le raccomandazioni delle attuali linee guida (**sartani come seconda scelta**, vedi pag. 3) riflettono questi risultati.

ACE-inibitori e sartani in prevenzione secondaria studi ONTARGET e TRANSCEND

L'efficacia degli ACE-inibitori vs placebo è stata dimostrata nel post-infarto sia in pazienti scompensati (riduzione della mortalità di circa il 6%)⁶⁶ sia non scompensati (riduzione della mortalità di circa l'1%),⁶⁸ mentre per i sartani l'efficacia è dimostrata solo in pazienti nel post-infarto con scompenso (vedi pag. 11).

Gli RCT di confronto fra sartani e ACE-inibitori in prevenzione CV secondaria hanno finora riguardato pazienti infartuati che presentavano segni di insufficienza ventricolare sinistra o sintomi di scompenso cardiaco (vedi pag. 13). Tali studi non hanno fornito risultati conclusivi rispetto all'ipotesi che i sartani siano sovrapponibili agli ACE-inibitori su esiti clinicamente rilevanti.

Gli studi ONTARGET e TRANSCEND, di seguito descritti, sono i primi che hanno confrontato le due classi di farmaci in pazienti post-infartuati ma non scompensati.

Studi ONTARGET e TRANSCEND

Partendo da una popolazione senza scompenso cardiaco ma ad elevato rischio cardiovascolare (vedi tabella 7), questi due studi si sono proposti di valutare:

- se il telmisartan fosse "non inferiore" al ramipril (*studio ONTARGET*);⁷⁷
- se la combinazione tra i 2 farmaci fosse superiore al solo ramipril (*studio ONTARGET*);⁷⁷
- se il telmisartan fosse superiore al placebo, in pazienti che non tollerano gli ACE-inibitori (*studio TRANSCEND*).⁷⁸



Tabella 7. Principali caratteristiche degli studi ONTARGET e TRANSCEND.

	31.546 pazienti con malattia coronarica, cerebrovascolare o periferica, o diabete con danno d'organo; senza scompenso	
	ONTARGET ⁷⁷	TRANSCEND ⁷⁸
Popolazione	<p>25.620 pz che tollerano gli ACE inibitori</p> <p>età media: 66 anni</p> <p>pressione arteriosa media: 142/82 mmHg</p> <p>49% pregresso infarto</p> <p>50% angina</p> <p>21% pregresso ictus/TIA</p> <p>14% arteriopatia periferica</p> <p>69% ipertensione</p> <p>38% diabete</p>	<p>5.926 pz intolleranti agli ACE inibitori</p> <p>età media: 67 anni</p> <p>pressione arteriosa media: 141/82 mmHg</p> <p>46% pregresso infarto</p> <p>48% angina</p> <p>22% pregresso ictus/TIA</p> <p>11% arteriopatia periferica</p> <p>76% ipertensione</p> <p>36% diabete</p>
Intervento	<ul style="list-style-type: none"> • telmisartan 80 mg/die (n=8542) • telmisartan 80 mg/die + ramipril 10 mg/die (n=8502) 	telmisartan 80 mg/die (n=2954)
Controllo	ramipril 10 mg/die (n=8676)	placebo (n=2972)
Outcome primario	mortalità CV + infarto + ictus + ricovero per scompenso cardiaco	mortalità CV + infarto + ictus + ricovero per scompenso cardiaco
Tempo (durata)	mediana: 56 mesi	mediana: 56 mesi



E' utile testare la "non inferiorità"? (vedi Pacchetto n. 1/2008)⁷⁹

Gli studi di "non inferiorità" sono proposti quando la maggiore efficacia del trattamento studiato (in questo caso il sartano) non è attesa e quindi ci si accontenta di dimostrare che questo "non è peggiore" del trattamento di confronto. Dal punto di vista della salute pubblica, una valutazione di non inferiorità può essere utile se il farmaco "non inferiore" in termini di efficacia potrebbe risultare vantaggioso in termini di tollerabilità, compliance o costi.

Nel caso dei sartani, è interessante verificare se la loro eventuale "non inferiore efficacia" si accompagna a vantaggi di tollerabilità che abbiano un reale peso clinico rispetto agli ACE-inibitori.

ACE-inibitori e sartani in prevenzione secondaria Nessuna novità da ONTARGET e TRANSCEND

ONTARGET. Lo studio, condotto su pazienti che tolleravano gli ACE-inibitori, ha confermato i risultati disponibili sull'efficacia comparativa di sartani e ACE-inibitori: il sartano si è dimostrato "non inferiore" all'ACE-inibitore e non apporta sostanziali vantaggi in termini di tollerabilità, mentre la combinazione dei 2 farmaci aumenta solo gli effetti collaterali. In particolare riguardo a efficacia e tollerabilità si può osservare che:

Efficacia (esito principale)	
Telmisartan 80 mg/die	16,7%
Ramipril 10 mg/die	16,5%
Terapia combinata	16,3%

La frequenza dell'esito principale (mortalità CV + infarto + ictus + ricovero per scompenso cardiaco) è simile nei 3 gruppi: il telmisartan è "non inferiore" al ramipril (margine di "non inferiorità" non superato) e la terapia combinata non ha una maggiore efficacia rispetto al solo ramipril.

	Tollerabilità (ritiro dallo studio)			
	totale	tosse	ipotens.	angioedema
Telmisartan 80 mg/die	23,0%	1,1%	2,7%	0,1%
Ramipril 10 mg/die	24,5%	4,2%	1,7%	0,3%
Terapia combinata	29,3%	4,6%	4,8%	0,2%

Come negli studi Valiant e Optimaal (pag.13):

- la monoterapia con sartani si associa a un minore abbandono dello studio per tosse (-3,1%) e angioedema (-0,2%) e a un maggior abbandono per ipotensione (+1,0%);
- la terapia combinata si associa a un aumento complessivo degli effetti collaterali.

(in rosso i risultati statisticamente significativi vs ramipril)

TRANSCEND. Lo studio, eseguito in pazienti intolleranti agli ACE-inibitori, non ha dimostrato l'efficacia vs placebo del telmisartan sull'esito principale. Si tratta di un risultato inatteso, che non basta per escludere una possibile, ancorchè limitata, efficacia dei sartani nei pazienti senza scompenso, ma rafforza la conclusione che i sartani non dovrebbero essere usati in assenza di intolleranza agli ACE-inibitori. In particolare riguardo a efficacia e tollerabilità si può osservare che:

La differenza fra telmisartan e placebo non è statisticamente significativa rispetto all'esito principale (mortalità CV + infarto + ictus + ricovero per scompenso cardiaco).

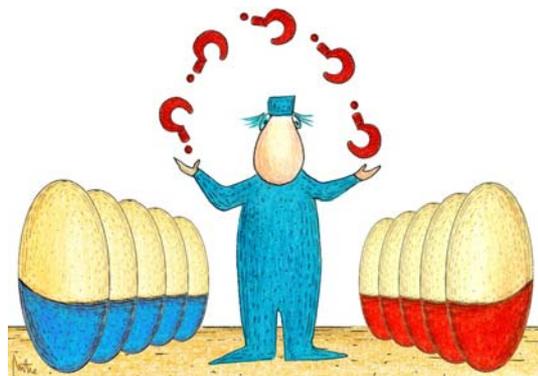
Esiste invece una differenza statisticamente significativa (-1,8%) a favore del telmisartan su uno degli indicatori secondari (si ricava eliminando dall'indicatore principale la componente "ricoveri per scompenso").

Il telmisartan ha una tollerabilità simile a quella del placebo, se si eccettua un lievissimo aumento di casi di ipotensione (+0,5%).

Efficacia (esito principale)	
Telmisartan 80 mg/die	15,7%
placebo	17,0%

	Tollerabilità (ritiro dallo studio)			
	totale	tosse	ipotens.	angioedema
Telmisartan 80 mg/die	21,6%	0,5%	1,0%	0,1%
Placebo	23,7%	0,6%	0,5%	0,1%

(in rosso i risultati statisticamente significativi vs placebo)



In conclusione

Come sottolineato nei relativi editoriali di accompagnamento,⁸⁰⁻⁸¹ gli studi ONTARGET e TRANSCEND e le altre prove complessivamente disponibili evidenziano che gli ACE-inibitori si confermano i farmaci di prima scelta nel post-infarto. Come ribadito dalle LG di prevenzione secondaria (vedi pag. 3) i sartani rimangono una seconda scelta terapeutica in caso di intolleranza agli ACE-inibitori.

PREVENZIONE SECONDARIA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

Considerazioni conclusive

Le **LG di prevenzione secondaria** attualmente concordano che un paziente con IMA dovrebbe:

- modificare il suo stile di vita se necessario;
- assumere aspirina a bassa dose, un beta bloccante, un ACE-inibitore e una statina
- raggiungere livelli target di colesterolo LDL.

Stili di vita: efficaci quanto i farmaci

Considerando l'importanza di modificare gli stili di vita e le difficoltà nel raggiungere tale obiettivo, può essere utile proporre un processo di cambiamento per gradi, a partire da modifiche minime.

Statine: quale dose?

- L'uso di dosi standard di statine in pazienti con LDL di partenza superiori a 130 mg/dL, produce in 5 anni una riduzione relativa delle LDL del 30-35% e una riduzione assoluta di almeno il 3% degli eventi coronarici.
- L'uso di statine ad alte dosi, a fronte di un ulteriore netto calo del valore delle LDL, mostrano riduzioni più modeste e non sempre statisticamente significative, del rischio di nuovi eventi coronarici.
- Rosuvastatina ed ezetimibe/simvastatina non dispongono attualmente di prove di efficacia in prevenzione secondaria su esiti clinicamente rilevanti.

ti.

- Tutte le statine disponibili hanno mostrato una buona tollerabilità negli studi.

ACE inibitori o sartani?

- *In pazienti scompensati con pregresso IMA*, sia gli ACE-inibitori sia i sartani si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità totale. Tuttavia i sartani sono meno studiati degli ACE-inibitori e gli studi di confronto diretto dimostrano la "non inferiorità" dei sartani.
- *In pazienti con eventi CV senza scompenso*, solo gli ACE-inibitori si sono dimostrati efficaci contro placebo. Nell'unico grande studio di confronto diretto fra ACE-inibitori e sartani (studio Ontarget), il telmisartan ha dimostrato di essere "non inferiore" al ramipril su esiti clinicamente rilevanti.
- *Tollerabilità*: non sono emerse sostanziali differenze tra le due classi di farmaci, se si eccettua una minore incidenza di tosse con i sartani. La combinazione dei 2 farmaci aumenta gli effetti collaterali senza apportare vantaggi clinici.
- Tali dati confermano le raccomandazioni delle LG di prevenzione secondaria che collocano i sartani in seconda scelta.

Come vengono prescritti statine e ACE-inibitori?

Un'analisi effettuata attraverso il database *Health Search* della SIMG su un campione di pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria suggerisce, sia a livello nazionale sia in Emilia Romagna, che meno della metà dei pazienti candidati dalle LG a ricevere statine e ACE-inibitori le ricevono effettivamente. L'analisi non comprende i dati relativi ai pazienti trattati con sartani.

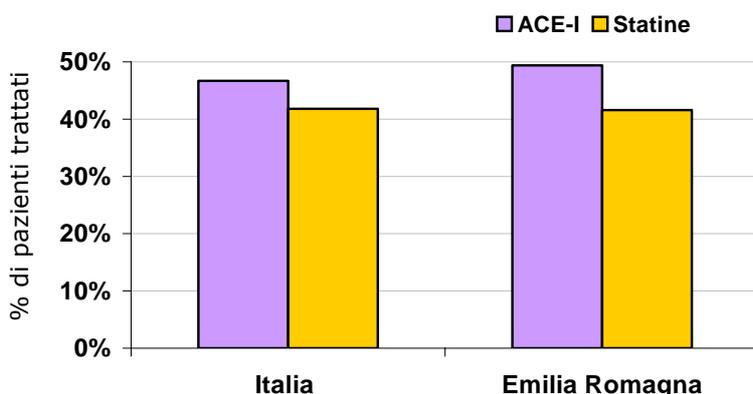


Figura 4. Prevalenza di utilizzo di alcune classi di farmaci raccomandati in prevenzione cardiovascolare secondaria (fonte: Rapporto OSMED 2007). L'utilizzo di ACE inibitori è stato valutato per soggetti ipertesi in prevenzione CV secondaria (ca 25.000 pazienti), mentre l'impiego di statine si riferisce a soggetti che hanno sofferto di eventi CV maggiori senza distinzione di copatologie (ca 40.000 pazienti). L'analisi è stata realizzata sul database *Health Search* della SIMG su un campione di popolazione italiana di circa 644.000 persone.

Questa pubblicazione va citata come:

Formoso G, Capelli O, Maestri E, Magrini N, Marata AM. 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

Pacchetti Informativi sui Farmaci n.4/2008

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

Elaborazione dati: Anita Chiarolanza

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiata Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 22/12/2008
Tiratura 9700 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



BIBLIOGRAFIA

1. National Health Data Dictionary - version 14. 2008. Disponibile al sito: <http://www.aihw.gov.au/publications/index.cfm/title/10657> (ultimo accesso 20/11/2008)
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. NICE clinical guideline 48. Disponibile al sito: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG48NICEGuidance.pdf> (ultimo accesso 20/11/2008)
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline 67. Disponibile al sito: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG67NICEguideline.pdf> (ultimo accesso 20/11/2008)
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. SIGN 97. Disponibile al sito: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/97/index.html> (ultimo accesso 20/11/2008)
5. Smith SC et al. American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC). Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease. *Circulation*. 2006;113:2363-2372
6. Haute Autorité de Santé (HAS). Maladie Coronarienne. Guides ALD n.13. Disponibile al sito: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne (ultimo accesso 20/11/2008)
7. Società Europea di Cardiologia (ESC). Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica: riassunto esecutivo. *G Ital Cardiol*. 2008;9(1):11-59
8. National Heart Foundation of Australia (NHFA) / Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ). Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *MJA*. 2006;184(8):S1-S29
9. Piano terapeutico per la prescrizione di clopidogrel (ex nota 9-9bis). Disponibile al sito: <http://www.guidausofarmaci.it> (ultimo accesso 20/11/2008)
10. AAVV. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 8th Ed: ACCP Guidelines. *Chest*. 2008;133(6 Suppl):67S-820S.
11. Critchley J et al. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;Issue 4
12. Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità. Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo *Guida breve per la realizzazione degli interventi*. ISS. 2008. Disponibile al sito: <http://www.iss.it/ofad/fumo/cont.php?id=283&lang=1&tipo=3> (ultimo accesso 12/12/2008)
13. Aubin HJ et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax*. 2008;63:717-24
14. Jolliffe JA et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001;Issue 1
15. Taylor RS et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:682-92
16. Marchionni N et al. Improved exercise tolerance and quality of life with cardiac rehabilitation of older patients after myocardial infarction. Results of a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2003;107:2201-6
17. Barzi F et al. GISSI-Prevenzione Investigators. Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:604-11
18. Burr ML et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989;8666:757-761
19. Ness AR et al. The long-term effect of dietary advice in men with coronary disease: follow-up of the Diet and Reinfarction trial (DART). *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:512-18
20. Koutatsu M et al. The joint impact on being overweight of self reported behaviours of eating quickly and eating until full: cross sectional survey. *BMJ*. 2008;337:a2002
21. Marmot MG. Alcohol and coronary heart disease. *Int J Epidemiol*. 1984;13:160-167
22. Muntwyler J et al. Alcohol intake and mortality in men with and without previous myocardial infarction *Lancet*. 1998;358:1882-1885
23. Schröder H et al for the REGICOR investigators. Myocardial infarction and alcohol consumption: a population-based case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:609-15
24. Poirier P et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;113:898-918
25. Muller JE et al. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *JAMA*. 1996;275:1405-1409
26. Libby P et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume 8th Edition Saunders, 2008
27. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III Final Report). NIH-NHLBI. 2002 (update 2004). Disponibile al sito: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm> (ultimo accesso 12.12.2008)
28. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9
29. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22
30. Shepherd J et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30
31. Sacks FM et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: cholesterol and recurrent events trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9
32. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-1357
33. Serruys P et al for the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 200-2;287:3215-3222
34. Cannon CP et al. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:438-45
35. Cannon CP et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction-22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504
36. Pedersen TR et al. High-dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-2445
37. LaRosa JC et al. Treating to New Targets investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35
38. De Lemos JA et al for the A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-1316
39. De Denus S et al. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2004;24:584-591
40. Kashani A et al. Risks associated with statin therapy. A systematic overview of Randomized Clinical Trials. *Circulation*. 2006;114:2788-97
41. Silva MA et al. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2006;28:26-35

BIBLIOGRAFIA

42. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007;370:1781-90
43. Silva MA et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther*. 2007;29:253-60
44. Davidson MH et al. Safety of aggressive lipid management. *JACC*. 2007;49:1753-62
45. Ravnkov U et al. Should we lower cholesterol as much as possible? *BMJ*. 2006;332:1330-2
46. Graham DJ et al. Incidence of Hospitalized Rhabdomyolysis in Patients Treated With Lipid-Lowering Drugs. *JA-MA* 2004;292:2585-90
47. FDA response to a citizen petition on Crestor (3/14/2005). http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/rosuvastatin/crestor_CP.pdf (ultimo accesso 17/12/2008)
48. 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
49. 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
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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
54. 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
55. Cohn JN et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303-10
56. 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
57. Packer M et al. Comparative Effects of Low and High Doses of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Lisinopril, on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 1999;100:2312-8
58. 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
59. 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
60. 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: randomised, double blind, placebo controlled, multicenter trial (EUROPA). *Lancet*. 2003;342:145-53
61. 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
62. 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
63. 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
64. Pfeffer MA et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66
65. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE Inhibitors in the Early Treatment of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1998;97:2202-12
66. Flather MD et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355:1575-81
67. Shekelle PG et al. Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Beta-Blockers in the Management of Left Ventricular Systolic Dysfunction According to Race, Gender, and Diabetic Status. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1529-38
68. Dagenais GR et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368: 581-88
69. Danchin N et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients With Coronary Artery Disease and Absence of Heart Failure or Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Arch Intern Med*. 2006;166:787-796
70. Epstein BJ et al. Angiotensin Receptor Blockers versus ACE Inhibitors: Prevention of Death and Myocardial Infarction in High-Risk Populations. *Ann Pharmacother* 2005;39:470-80
71. 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
72. 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
73. 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
74. 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;362:772-6
75. Kunz R et al. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin-Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48
76. Phillips CO et al. Adverse Effects of Combination Angiotensin II Receptor Blockers Plus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors for Left Ventricular Dysfunction. *Arch Intern Me*. 2007;167:1930-6
77. The Ontarget investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59
78. 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
79. Maltoni S et al. Dimmi cosa vuoi testare ... e ti dirò che studio ti serve. Studi di superiorità, equivalenza, non inferiorità. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2008;1:1-4
80. McMurray JJ. ACE Inhibitors in Cardiovascular Disease - Unbeatable? *N Engl J Med* 2008;358:1615-6
81. Ripley TL et al. The power to TRANSCEND. *Lancet* 2008;372:1128-30