

Ace-inibitori

Scheda di valutazione

Individuazione della sovrapponibilità clinica negli usi prevalenti e delle eventuali indicazioni esclusive

Rapporto tecnico a cura del gruppo di lavoro multidisciplinare Aven

Nell'interno

Il gruppo di lavoro multidisciplinare	2
1. Indicazioni registrate-sintesi	3-4
2. Indicazioni registrate e dosaggi presenti in commercio	5-6
3. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti	7
Considerazioni	7
4. Sintesi delle indicazioni studiate	8-9
Commenti	10-13
5. Dosaggi consigliati in scheda tecnica o utilizzati negli studi	14
6. Valutazione comparata della sicurezza, interazioni e controindicazioni	15
7. Valutazione comparata della cinetica	16
Valutazioni conclusive	17-18
Bibliografia	19-21
ALLEGATO A. Tavola delle evidenze	22-30

Gruppo di lavoro multidisciplinare Aven

Clinici

Dr. Diego Ardissino (Cardiologia – Az. Osp. PR)
Prof. Aderville Cabassi (Internista – Az. Osp. PR)
Dr. Sergio Callegari (Cardiologia – Az. USL PR)
Dr. Graziano Camminati (Medico di Medicina Generale – Az. USL RE)
Dr. Alessandro Capucci (Cardiologia – Az. USL PC)
Dr. Giuseppe Crippa (Medicina ERI - Az. USL PC)
Dr. Gianpaolo Gambarati (Cardiologia Osp. Scandiano – Az. USL RE)
Dr. Alessandro Navazio (Cardiologia – ASMN RE)
Dr. Massimo Pantaleoni (Cardiologia – ASMN RE)
Dr. Giovanni Pinelli (Medicina urgenza Osp. Baggiovara – Az. USL MO)
Dr. Ermanno Rossi (Internista – ASMN RE)
Dr. Rosario Rossi (Cardiologia – Az. Osp. MO)
Prof. R. Giulio Zennaro (Cardiologia – Az. USL MO)

Direzione Sanitaria

Dr.ssa Daniela Riccò (Az. USL RE)

Farmacisti

Dr. Mauro De Rosa (Az. USL MO)
Dr.ssa Anna Maria Gazzola (Az. USL PR)
Dr. Mauro Miselli (SIDS di Reggio Emilia)

AVEN

Dr.ssa Nilla Viani (Direttore operativo AVEN)

CeVEAS

Dr. Nicola Magrini
Dr.ssa Susanna Maltoni

ABBREVIAZIONI

ICC: insufficienza cardiaca congestizia
SCC: scompenso cardiaco congestizio
DM: diabete mellito
IMA: infarto miocardico acuto
NIDDM: non insuline dependent diabetes mellitus
cpr: compresse
cpr riv: compresse rivestite
cps: capsule

Impaginazione e revisione editoriale: Barbara Paltrinieri (CeVEAS)

1. Indicazioni registrate—sintesi

Principi attivi	Ipertensione arteriosa sistemica	ICC/SCC	Ritardo nello sviluppo dell'ICC	Infarto miocardico acuto	Riduzione incidenza eventi ischemici coronarici
Lisinopril	✓	✓		In pz emodinamici stabili	
Enalapril	✓	✓	✓		
Ramipril	✓	✓		In pz con segni e sintomi di ICC	
Quinapril	✓	✓			
Perindopril	✓	✓			
Trandolapril	✓			✓	
Zofenopril	✓			In pz emodinamici stabili con segni e sintomi di ICC non sottoposti a terapia con trombolitici	
Fosinopril	✓	✓			
Benazepril	✓	✓			
Delapril	✓	✓			
Cilazapril	✓				
Moexepiril	✓				
Spirapril	✓				
Captopril	✓	✓	✓	In pz con disfunzione ventricolare sx anche in assenza di segni/sintomi di SCC	

segue

(continua) **1. Indicazioni registrate—sintesi**

Principi attivi	Nefropatia conclamata in soggetti non diabetici	Complicanze renali da diabete mellito	Ipertensione reno-vascolare	Riduzione mortalità e morbilità cardiovascolare
Lisinopril		In pz ipertesi con NIDDM e microalbuminuria		Riduzione del rischio combinato mortalità/ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia
Enalapril			✓	Riduzione mortalità e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, incidenza di IMA e ospedalizzazione per angina pectoris
Ramipril	✓	In pz con DM con microalbuminuria		Riduzione mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti con documentato rischio cardiovascolare
Quinapril				
Perindopril				
Trandolapril				
Zofenopril				
Fosinopril				
Benazepril				
Delapril				
Cilazepril				
Moexepiril				
Spirapril				
Captopril				

2. Indicazioni registrate (come riportate testualmente in scheda tecnica) e dosaggi presenti in commercio

	Principi attivi	Lisinopril	Enalapril	Ramipril	Quinapril	Perindopril	Trandolapril	Zofenopril	Fosinopril
	Nomi commerciali	Alapril®, Lisinopril generico, Prinivil®, Zestril®	Converten®, Enalapril generico, Enapren®, Lanex®, Naprilene®, Prilenor®, Silverit®	Quark®, Ramipril generico, Triatec®, Unipril®	Accuprin®, Acequin®, Quinapril generico, Quinazil®	Coversyl®, Procaptan®	Gopten®	Bifril®, Zantipress®, Zoproanol®	Eliten®, Fosipres®, Tensogard®
	Dosaggi	cpr 5-20 mg	cpr 5-20 mg	cpr 2,5-5-10 mg	cpr 5-20 mg fl ev 5mg/5ml	cpr 5-10 mg	cps 0,5-2 mg	cpr 7,5-30mg	cpr 10-20 mg
1	Ipertensione arteriosa sistemica	✓	✓	terapia singola o in combinazione con altri antiipertensivi	✓	✓	✓	✓ lieve o moderata	✓
2	Insufficienza cardiaca congestizia o scompenso cardiaco	✓	✓	in aggiunta a diuretici con o senza glucosidi cardiaci	✓	✓			✓
2a	Ritardo nello sviluppo dell'insufficienza cardiaca sintomatica		nei pz asintomatici con disfunzione ventricolare sx						
3	Infarto miocardico acuto (in pz con segni e sintomi di insufficienza cardiaca congestizia)			✓					
3a	Infarto miocardico acuto	da iniziare entro le prime 24 ore in pz. emodinamicamente stabili					prevenzione secondaria dopo IMA in pz con disfunzione ventricolare con o senza segni di insuff. cardiaca	da iniziare entro le prime 24 ore in pz emodinam. stabili con o senza segni e sintomi di insuff. cardiaca congestizia non sottoposti a terapia con trombolitici	
3b	Riduzione dell'incidenza di eventi ischemici coronarici in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra		✓						

(segue)

(segue) **2. Indicazioni registrate** (come riportate testualmente in scheda tecnica)
e dosaggi presenti in commercio

	Principi attivi	Lisinopril	Enalapril	Ramipril	Quinapril	Perindopril	Trandolapril	Zofenopril	Fosinopril
	Nomi commerciali	Alapril®, Lisinopril generico, Prinivil®, Zestril®	Converten®, Enalapril generico, Enapren®, Lanex®, Naprilene®, Prilenor®, Silverit®	Quark®, Ramipril generico, Triatec®, Unipril®	Accuprin®, Acequin®, Quinapril generico, Quinazil®	Coversyl®, Procaptan®	Gopten®	Bifril®, Zantipress®, Zopranol®	Eliten®, Fosipres®, Tensogard®
	Dosaggi	cpr 5-20 mg	cpr 5-20 mg	cpr 2,5-5-10 mg	cpr 5-20 mg fl ev 5mg/5ml	cpr 5-10 mg	cps 0,5-2 mg	cpr 7,5-30mg	cpr 10-20 mg
3c	Riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con una anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione					✓			
4	Nefropatia conclamata in soggetti non diabetici			✓					
4a	Complicanze renali da diabete mellito	in pz ipertesi con diabete mellito non insulinodipendente con microalbuminuria		in pz con diabete mellito con microalbuminuria					
5	Iipertensione renovascolare		✓						
6	Riduzione mortalità e morbilità cardiovascolare	Riduzione del rischio combinato di mortalità e di ospedalizzazione nell'insuff. cardiaca congestizia	Riduzione mortalità e delle ospedalizzazioni per insuff. cardiaca, dell'incidenza di IMA e di ospedalizzazioni per angina pectoris instabile	Riduzione di mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti con documentato rischio cardiovascolare					

3. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti

Sottogruppo di pazienti	Indicazioni per l'impiego
Pazienti con alterata funzionalità renale e nefropatici in dialisi	Per tutti i principi attivi sono richiesti aggiustamenti posologici in base alla clearance della creatinina e alla risposta pressoria. Nei pazienti in trattamento con Ace-inibitori e sottoposti a dialisi sono segnalate, in seguito all'uso di alcune membrane a flusso elevato (es. membrane poliacrilonitriliche), reazioni di ipersensibilità e di tipo anafilattoide fino allo shock circolatorio. Nei pazienti in trattamento con Ace-inibitori l'impiego di tali membrane è da evitare
Pazienti anziani	Non sono richieste riduzioni di dosaggio se il paziente non presenta alterazioni della funzionalità renale
Pazienti pediatrici	Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia in tale popolazione
Gravidanza e allattamento	Gli Ace-inibitori sono controindicati in gravidanza per la presenza di un rischio di danni al feto; in caso di allattamento, l'impossibilità a sostituirli deve indurre a sospendere l'allattamento
Pazienti di razza nera (etnia afroamericana)	Nei pazienti di razza nera tutti gli Ace-inibitori hanno una minore efficacia sul controllo della pressione arteriosa; inoltre in tali pazienti possono causare, con maggiore frequenza, angioedema

Considerazioni:

Fra i principi attivi ammessi alla valutazione **enalapril, ramipril e lisinopril** presentano le indicazioni registrate per le principali patologie per le quali gli Ace-inibitori vengono raccomandati come farmaci di riferimento: **ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio**. Anche per l'indicazione **trattamento della nefropatia diabetica** ramipril e lisinopril hanno la registrazione in scheda tecnica; invece nella scheda tecnica di enalapril questa indicazione non è riportata, nonostante enalapril, per le evidenze disponibili, sia stato utilizzato come terapia di riferimento per molti studi di confronto con altri antipertensivi in questa patologia. Occorre inoltre precisare che l'indicazione "ipertensione reno-vascolare" presentata da enalapril, rappresenta un impiego non utilizzato nella pratica clinica e non ritenuto da raccomandare.

Il ramipril è stato registrato anche per il trattamento della **nefropatia in pazienti non diabetici**.

Gli altri principi attivi analizzati ovvero fosinopril, perindopril, quinapril, trandolapril, e zofenopril presentano le indicazioni registrate per alcune patologie, in particolare:

- **fosinopril e quinapril: ipertensione arteriosa e insufficienza cardiaca**
- **trandolapril e zofenopril: ipertensione arteriosa e infarto del miocardio**, anche se occorre sottolineare che l'impiego dello zofenopril è stato valutato solo su una casistica limitata di pazienti (da somministrare entro 24 ore in pazienti emodinamicamente stabili e non sottoposti a terapia trombolitica).

Gli aspetti di novità rispetto alla precedente scheda di valutazione degli Ace-inibitori (2004) riguardano alcune modifiche relative a:

- **perindopril** che, oltre alla registrazione **nell'ipertensione arteriosa e nell'insufficienza cardiaca**, ha ottenuto l'estensione anche nella "riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con una anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione"; si rileva inoltre che dalla scheda tecnica del perindopril è stata eliminata l'indicazione d'uso "prevenzione delle ricorrenze cerebrovascolari";
- **lisinopril** non presenta più l'indicazione registrata per le "complicanze retiniche da diabete mellito".

4. Sintesi delle indicazioni studiate *(studi su endpoint forti)*

Principi attivi	Lisinopril	Enalapril	Ramipril	Quinapril	Perindopril	Trandolapril	Zofenopril	Fosinopril
Riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ipertesi	(1*) (3*) studio ALLHAT(4)	(1*) (2*) (3*)	(1*) (2*)	(1*)	(1*) (2*) studio ASCOT (63) studio HYVET (65)			(2*) (3*)
Riduzione di mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti con documentato alto rischio cardiovascolare			studio HOPE (23)					
Prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti diabetici					studio ADVANCE (64)			
Scompenso cardiaco	(5*) studio ATLAS (11)	(5*) (9) (10) studio vs fosinopril (13) (254 pz) studi: SOLVD treatment (8) CONSENSUS I (16) V-HeFT II (17)	(5*) (6*) studio AIRE (15)	(5*) Non dispone di studi che abbiano valutato endpoint di mortalità e morbilità cardiovascolare	(5*) Non dispone di studi di ampie dimensioni che abbiano valutato endpoint di mortalità e morbilità cardiovascolare	(6*)		studio vs enalapril (13) (254 pz) studio che valuta endpoint surrogate(14)
Riduzione della mortalità in pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra non in trattamento farmacologico		studio SOLVD prevention (7)						
Infarto miocardico acuto	(18*)	(18*)(19*) studio CONSENSUS II (22)	(19*)			(19*) studio TRACE (24)		

Note.

I numeri fra parentesi si riferiscono alle voci bibliografiche

() Si riferisce ad una revisione sistematica della letteratura/metanalisi*

segue

(continua) **4. Sintesi delle indicazioni studiate** (studi su endpoint forti)

Principi attivi	Lisinopril	Enalapril	Ramipril	Quinapril	Perindopril	Trandolapril	Zofenopril	Fosinopril
Riduzione di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con IMA anteriore non sottoposti a trombolisi							(19*) studio SMILE I (26)	
Tattamento di pazienti senza segni di scompenso cardiaco ma con evidenze cliniche di malattia coronarica documentata					studio EUROPA (20)			
Riduzione di eventi cerebrovascolari in pazienti con pressione controllata e con storia di stroke o TIA					studio PROGRESS (21)			
Prevenzione di eventi macro e micro vascolari in pazienti diabetici					studio ADVANCE (64)			
Tattamento della nefropatia diabetica	(31*) (32*) (36*)	(31*) (32*) (36*)	(32*) (36*) studi: micro- HOPE (33) ATLANTIS (45)			studio BENEDICT (44)		studio FACET (43)
Tattamento della nefropatia non diabetica		(39*)	(39*) studi: GISEN(37) REIN(38)					
Tattamento della retinopatia diabetica		studio ABCD (40) (endpoint secondario)	studio EUCLID (41)					

Note.

I numeri fra parentesi si riferiscono alle voci bibliografiche

() Si riferisce ad una revisione sistematica della letteratura/metanalisi*

Per quanto riguarda il **trattamento dell'ipertensione arteriosa** tutti gli Ace-inibitori presentano un'efficacia sovrapponibile in termini di capacità di riduzione dei valori pressori. Non tutti gli Ace-inibitori dispongono di studi che abbiano valutato endpoint quali la mortalità e la morbilità cardiovascolare in pazienti ipertesi. Alcune metanalisi hanno analizzato gli studi clinici nei quali è stata valutata l'efficacia degli Ace-inibitori, in particolare enalapril, fosinopril, lisinopril, ramipril, perindopril e quinapril, sulla mortalità e sugli eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo e ad altre classi di farmaci antipertensivi.

Per **enalapril, ramipril e lisinopril** nelle metanalisi sono stati considerati studi clinici di grandi dimensioni (HOPE²³, PART2, ANBP2, STOP-2, ALLHAT⁴, ABCD⁴⁰).

Per **quinapril** in una delle tre metanalisi si fa riferimento ad un solo studio (QUIET³⁰) su 1.750 pazienti con cardiopatia ischemica senza segni di scompenso in cui il farmaco non si è dimostrato superiore al placebo nella prevenzione di eventi ischemici maggiori.

Per il **fosinopril** in due delle tre metanalisi viene valutato lo studio FACET⁴³, condotto su un numero limitato di pazienti (380 pz) ipertesi, con diabete di tipo II, nel quale il fosinopril si è dimostrato superiore all'amlodipina nella riduzione degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori.

Il **perindopril** è incluso in due metanalisi con lo studio PROGRESS²¹; tale studio ha arruolato pazienti con pregresso ictus o TIA. Occorre però rilevare che lo studio PROGRESS, oltre ad avere alcuni problemi metodologici, ha dimostrato non tanto l'efficacia del perindopril verso placebo nel ridurre la recidiva di ictus o la comparsa di eventi cardiovascolari maggiori ma piuttosto l'efficacia dell'associazione di Ace-inibitore+ diuretico vs placebo; manca un braccio di confronto col solo diuretico.

Nello studio ASCOT⁶³ è stata confrontata l'efficacia dell'associazione amlodipina (5-10 mg/die), + perindopril (4-8 mg/die) al bisogno verso l'associazione atenololo (50-100 mg/die) + bendroflumetiazide (1,25-2,5 mg/die) al bisogno, nel ridurre l'incidenza di infarto miocardico fatale e non fatale. Lo studio ha coinvolto 19.257 pazienti ipertesi con un'età media di 63 anni ed almeno 3 fattori di rischio cardiovascolare. Lo studio è stato prematuramente interrotto dopo un follow-up di 5,5 anni, anche se non erano state dimostrate differenze statisticamente significative nell'esito principale (IMA fatale + mortalità coronarica) perché ad un'analisi intermedia diversi esiti secondari (ictus fatale e non fatale, IMA fatale e non escluso il silente -, tutti gli eventi cardiovascolari + le procedure di rivascolarizzazione, sviluppo di diabete e di insufficienza renale e

mortalità totale) avevano dimostrato differenze statisticamente significative a favore dell'associazione amlodipina/perindopril. La decisione di interrompere lo studio sulla base di queste considerazioni così come la mancanza di cecità dello studio e la mancata pubblicazione del dosaggio medio dei farmaci somministrati hanno tuttavia destato parecchie perplessità nella comunità scientifica sulla trasferibilità dei risultati nella pratica clinica.

Nel **trattamento dell'insufficienza cardiaca**, l'efficacia degli Ace-inibitori nel ridurre la mortalità e l'endpoint combinato mortalità + riduzione dell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è stata confermata da una revisione sistematica⁵ che ha incluso 32 studi randomizzati su un totale di 7.105 pazienti. La metanalisi è stata pubblicata nel 1995 e pertanto anche gli studi a cui fa riferimento non sono recenti; tuttavia quelli più rilevanti in termini di dimensione del campione riguardano il **captopril**, l'**enalapril** e il **ramipril**. Gli studi valutati per **lisinopril e quinapril** hanno una numerosità del campione accettabile, anche se valutano endpoint surrogate.

Una più recente revisione sistematica⁶ condotta su 5 RCT per un totale di 12.763 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra/scompenso cardiaco, confronta l'efficacia di **captopril, ramipril, trandolapril** verso placebo. I benefici in termini di riduzione della mortalità, reinfarto e ospedalizzazione per scompenso si registrano a favore del gruppo trattato con Ace-inibitori rispetto al placebo fin dall'inizio della terapia ed aumentano nel lungo periodo.

Lo studio SOLVD Prevention⁷ ha dimostrato che enalapril è efficace nel ridurre l'incidenza di scompenso cardiaco sintomatico, l'ospedalizzazione e la morte per insufficienza cardiaca anche nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica. Per il fosinopril sono disponibili alcuni studi^{13,14} di dimensioni ridotte come numero di pazienti, in un caso si confronta direttamente il fosinopril con enalapril; tale studio però è molto discutibile come disegno e conclusioni. Sono da segnalare inoltre alcuni studi⁹⁻¹¹ condotti per valutare il dosaggio ottimale da utilizzare nello scompenso, dai quali non sono state rilevate differenze statisticamente significative nella mortalità tra le dosi alte e le dosi basse rispetto a quelle standard. Nello studio relativo al lisinopril¹¹ l'impiego di dosi più elevate ha mostrato una maggiore efficacia esclusivamente su endpoint secondari, registrando tuttavia una maggiore incidenza di eventi avversi (iperkaliemia, ipotensione, tossicità renale non grave).

Per quanto riguarda il trattamento della **car-**

diopatia ischemica (trattamento nel post-infarto e/o trattamento delle coronaropatie) gli studi clinici, alcuni anche di grandi dimensioni, presentano differenze nel disegno (trattamento precoce entro 24-36 ore dai sintomi e di breve durata/inizio della terapia dopo alcuni giorni dall'IMA da proseguire a lungo termine) e nella popolazione arruolata (pazienti con evidenza di insufficienza cardiaca / pazienti senza segni di scompenso e con coronaropatia stabile / pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari). Una revisione sistematica della letteratura¹⁸ pubblicata nel 1998 ha incluso i dati di 4 RCT [GISSI III (**lisinopril**), ISIS-4 e CCS1(**captopril**), CONSENSUS II (**enalapril**)] ciascuno con più di 1000 pazienti arruolati e che hanno confrontato il trattamento precoce con Ace-inibitori verso placebo iniziato nella fase acuta (entro-36 ore dall'IMA), e continuato per un periodo di tempo breve. A 30 giorni è stata evidenziata una riduzione della mortalità di circa il 7% (7,11% vs 7,59% p<0.004) a favore del trattamento con Ace-inibitori; anche l'incidenza di insufficienza cardiaca non fatale è risultata significativamente ridotta. Il massimo beneficio è stato osservato entro i primi 7 giorni di terapia ed è risultato maggiore per i pazienti che presentavano un IMA anteriore o scompenso cardiaco. La maggior parte dei pazienti arruolati è stata sottoposta a terapia trombolitica (62%) e/o antiaggregante (88%). Un'altra revisione sistematica¹⁹, che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia degli Ace-inibitori sul rischio di morte cardiaca improvvisa dopo IMA, ha incluso 15 RCT per un totale di 15.104 pazienti. Gli Ace-inibitori, confrontati con placebo, erano somministrati entro 14 giorni dall'IMA; il follow-up doveva essere di almeno 6 settimane (negli studi considerati andava da 2 a 42 mesi). La conclusione della metanalisi mostra che gli Ace-inibitori riducono in modo statisticamente significativo il rischio di morte dopo IMA, con particolare riferimento alla mortalità cardiovascolare. Gli studi più rilevanti considerati nella metanalisi sono: AIRE (**ramipril**), TRACE (**trandolapril**), CONSENSUS II (**enalapril**), SMILE I (**zofenopril**) e SAVE (**captopril**).

In sintesi **ramipril e trandolapril** si sono dimostrati efficaci nella riduzione di esiti clinicamente rilevanti per la terapia a lungo termine in pazienti con IMA che presentano disfunzione ventricolare sinistra. **Lisinopril**, sulla base del GISSI-3, si è dimostrato efficace nel trattamento precoce (entro 24 ore) dei pazienti con IMA emodinamicamente stabili. Anche **zofenopril** presenta evidenze favorevoli nel trattamento precoce dell'IMA (entro 24 ore) ma su una popolazione più selezionata di pazienti (pazienti con IMA anteriore, emodinamicamente stabili, senza storia di scompenso cardiaco congestizio e che non sono stati sottoposti

a terapia trombolitica).

Captopril è stato studiato e presenta le indicazioni sia per il trattamento a lungo termine che precoce dell'IMA.

Per quanto riguarda **enalapril** i dati disponibili, derivanti dallo studio CONSENSUS II²², non evidenziano un effetto positivo sulla mortalità a 6 mesi dall'IMA, rispetto al placebo; tale risultato viene attribuito al particolare schema di somministrazione adottato nello studio (somministrazione endovena di una prima dose di enalapril entro 24 ore dall'inizio dei sintomi, seguita poi dalla somministrazione per via orale), responsabile della maggiore incidenza di ipotensione, soprattutto tra i pazienti anziani. L'aumento di mortalità nel gruppo dei trattati rispetto al placebo, che ha determinato l'interruzione precoce dello studio, si è osservato in particolare nei pazienti in cui erano stati registrati i valori pressori bassi (ipotensione precoce) probabilmente correlati alla modalità di somministrazione dell'enalapril endovena.

Perindopril è stato confrontato verso placebo nello studio EUROPA²⁰, trial multicentrico randomizzato in doppio cieco condotto su 12.218 pazienti di cui un'elevata percentuale con cardiopatia ischemica, con l'obiettivo di ridurre l'endpoint composito che comprendeva morte cardiovascolare, IMA non fatale e arresto cardiovascolare con rianimazione efficace. Il beneficio evidenziato a favore del perindopril va considerato anche alla luce di alcune critiche di tipo metodologico che sono state fatte allo studio e in particolare:

la discrepanza tra l'intenzione dichiarata inizialmente di valutare una popolazione a basso rischio con cardiopatia ischemica stabile senza segni clinici di scompenso e la popolazione effettivamente arruolata che non corrisponde esattamente a tali caratteristiche (65% con pregresso IMA, 63% con ipercolesterolemia, 27% con ipertensione);

la mancanza di un'analisi dettagliata relativa all'effetto che la differenza dei valori pressori medi basali tra i due gruppi di trattamento (la pressione arteriosa media del gruppo in trattamento è di 5/2 mm Hg inferiore a quella del gruppo placebo) ha avuto sugli esiti finali dello studio.

Nefropatia diabetica: le evidenze di efficacia degli Ace-inibitori, nel trattamento della nefropatia in pazienti con diabete, riguardano principalmente la loro capacità di ridurre l'albuminuria, sia in pazienti normotesi sia in ipertesi. Una revisione sistematica Cochrane³¹, che ha analizzato i risultati di 12 RCT, ha confermato l'efficacia (riduzione significativa dell'albuminuria) degli Ace-inibitori verso placebo in pazienti diabetici (sia di tipo I che II) normotesi con microalbuminuria. Gli studi inclusi nella metanalisi, per la maggior parte

condotti su casistiche limitate di pazienti, impiegavano i seguenti principi attivi: **captopril** (6 studi), **enalapril** (5 studi) e **lisinopril** (1 studio).

Un'altra metanalisi³², pubblicata nel 2001, ha selezionato i dati desunti da 12 RCT riguardanti l'effetto degli Ace-inibitori su un totale di 698 pazienti normotesi, con diabete mellito di tipo I e microalbuminuria. Tale metanalisi ha evidenziato il beneficio del trattamento (significativa riduzione della progressione della nefropatia). Sono stati in particolare analizzati studi che hanno impiegato nel trattamento attivo **captopril**, **lisinopril**, **ramipril ed enalapril**. Esiti clinicamente rilevanti quali ricorso a dialisi o trapianto e mortalità sono stati valutati, anche se non sempre come obiettivi principali, in alcuni studi di ampie dimensioni utilizzando in particolare il **ramipril** (micro-HOPE³³) e il **captopril**^{34,35} in pazienti con diabete di tipo I o II. In particolare il sottostudio micro-HOPE ha valutato l'efficacia del ramipril in 3.577 pazienti che oltre al diabete senza proteinuria presentavano anche una storia di patologia cardiovascolare (coronaropatia, ictus o malattie vascolari periferiche) e la presenza di almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare. Dopo una media di 4,5 anni il ramipril ha dimostrato di ridurre significativamente l'incidenza di nefropatia conclamata rispetto a placebo mentre non è risultata significativamente diversa la percentuale di pazienti che hanno fatto ricorso alla dialisi.

E' da segnalare anche una metanalisi³⁶ nella quale però sono stati inclusi RCT versus placebo che hanno considerato nefropatie di diverso tipo e non solo quella diabetica. Complessivamente sono stati valutati 1.389 pazienti con proteinuria basale; di essi circa il 30% presentava diabete. Dopo una media di 2 anni, tra i soggetti trattati con un Ace-inibitore, il rischio di sviluppare insufficienza renale terminale o di raddoppiare la concentrazione serica di creatinina è stato pari a 0,6 (95%CI: 0,49-0,73) corrispondente a 9 pazienti da trattare per due anni per evitare 1 evento. La differenza nella mortalità non è risultata significativamente diversa tra i gruppi. Gli studi più rilevanti, considerati dalla metanalisi, in termini di casistica di pazienti e di risultati riguardano i principi attivi **benazepril**, **captopril**, **enalapril**, **lisinopril e ramipril**³⁷.

Si sottolinea inoltre che gli studi clinici HOPE, SOLVD e ALLHAT hanno dimostrato che rispettivamente **ramipril**, **enalapril e lisinopril** riducono l'incidenza di nuovi casi di diabete rispetto ai gruppi di confronto rappresentati da placebo per gli studi HOPE e SOLVD e da diuretici e calcio-antagonisti per lo studio ALLHAT.

Un recente studio (ADVANCE⁶⁴) ha valutato l'efficacia dell'associazione di **perindopril e indapamide** (rispettivamente 4 e 1,25 mg/

die) vs placebo nella riduzione di eventi macro e microvascolari in 11.140 pazienti diabetici non necessariamente ipertesi ma con precedenti eventi vascolari o almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo oltre al diabete (età media: 66 anni; 32% con precedenti eventi cardiovascolari maggiori e 10% con storia di microalbuminuria o retinopatia; circa 70% con ipertensione trattata; 26% con microalbuminuria). Dopo un follow-up di 4,3 anni, rispetto ai pazienti trattati con placebo, in quelli trattati con perindopril e indapamide si è osservata una riduzione statisticamente significativa dell'esito primario composto costituito dagli eventi macro e microvascolari (rispettivamente 16,8% vs 15,5%, RRR: 9%, CI: 0-17%); tuttavia l'incidenza degli esiti considerati singolarmente non è risultata diversa nelle due popolazioni. Per ciò che riguarda gli esiti secondari dello studio, si è osservata una riduzione della mortalità totale (8,5 vs 7,3%) e cardiovascolare (4,6 vs 3,8%), degli eventi coronarici (9,6% vs 8,4%) e dello sviluppo di microalbuminuria (23,6% vs 19,6%); non si è tuttavia osservata nessuna differenza negli esiti riguardanti complicanze oculari (insorgenza o peggioramento della retinopatia. Lo studio BENEDICT⁴⁴ ha confrontato l'associazione **trandolapril** (2 mg/die) + **verapamil** (180 mg/die a rilascio modificato) vs **trandolapril** (2 mg/die), **verapamil** (240 mg/die a rilascio modificato) o placebo in 1.204 pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo II e funzione renale nella norma nel prevenire lo sviluppo di microalbuminuria persistente. Dopo un follow-up mediano di 3,6 anni, la microalbuminuria persistente si era sviluppata nel 5,7% dei pazienti trattati con l'associazione verapamil+ trandolapril, nel 10% di quelli trattati con placebo (HR aggiustato: 0,39, CI: 0,21-0,73) e nel 6% e 11,9% dei pazienti trattati rispettivamente solo con trandolapril o verapamil.

Nefropatia non diabetica: una metanalisi pubblicata nel 2001³⁹ ha valutato i dati di 11 RCT della durata di almeno un anno, in cui un Ace-inibitore veniva confrontato con placebo o un altro antipertensivo in una popolazione di ipertesi. L'obiettivo della terapia era il raggiungimento di valori pressori inferiori a 140/90 mmHg, con possibilità di impiego di altri farmaci antipertensivi in entrambi i gruppi. Complessivamente sono stati combinati i dati di 1.860 pazienti, per la maggior parte ipertesi (92%) e con una proteinuria media di 1,8 (± 2,3) g/24 ore al momento della randomizzazione. Le cause principali della nefropatia cronica erano patologie glomerulari (33%), nefrosclerosi ipertensiva (33%) o patologie tubulo-interstiziali (15%). Tra gli studi inclusi, 7 hanno valutato **enalapril**, mentre nei rimanenti sono stati testati **benazepril**, **captopril**,

cilazapril e ramipril.^{37,38} Dopo una media di 2,2 anni, la percentuale dei pazienti che hanno richiesto dialisi è stata significativamente minore nel gruppo trattato con un Ace-inibitore rispetto al gruppo di controllo (RR 0,63; 95% CI: 0,47-0,85), così come minore è risultata l'incidenza di pazienti che hanno presentato un raddoppio della creatinemia iniziale (RR 0,64; 95%CI: 0,51-0,80).

Retinopatia diabetica: le evidenze relative all'impiego degli Ace-inibitori in tale patologia sono limitati. Gli Ace-Inibitori per i quali è possibile reperire dati in merito ai loro effetti sulla progressione della retinopatia, sono il **captopril**³⁵, l'**enalapril**⁴⁰ e il **lisinopril**⁴¹.

Lo studio ABCD⁴⁰ ha confrontato l'enalapril vs nisoldipina su un campione di 470 pazienti trattati per una media di 5,3 anni e tra gli end-point secondari ha valutato anche gli effetti di un controllo intensivo della pressione vs un controllo moderato sulla progressione della retinopatia. Nonostante precedenti studi avessero dimostrato una relazione tra ipertensione e incidenza di progressione di retinopatia diabetica, lo studio ABCD non ha dimostrato differenze significative tra i due approcci a confronto; la motivazione di ciò potrebbe essere ricondotta allo scarso controllo glicemico dei pazienti in studio.

Nello studio EUCLID⁴⁰ è stato studiato l'impiego di lisinopril nella retinopatia diabetica. Lo studio ha confrontato il lisinopril verso placebo in pazienti (530 arruolati, solo 325 valutati) normotesi con diabete di tipo I, per la maggior parte normoalbuminurici. La percentuale di pazienti che hanno presentato un peggioramento è stata significativamente minore nel gruppo trattato con lisinopril rispetto al gruppo trattato con placebo (OR 0,50; 95%CI: 0,28-0,89; p=0,02).

5. Dosaggi consigliati in scheda tecnica o utilizzati negli studi

Principi attivi	Lisinopril	Enalapril	Ramipril	Quinapril	Perindopril	Trandolapril	Zofenopril	Fosinopril
Iperensione arteriosa (dosi di mantenimento)	20 mg /die in singola dose (max 80 mg)	10-40 mg/die in 1 o 2 sommin. (max 40 mg)	5-10 mg/die (max 10 mg)	20-40 mg/die in singola dose o in 2 dosi /die (max 80 mg)	*4 mg/die in singola dose (max 8 mg)	2-4 mg/die (max 4 mg)	30 mg/die in singola dose o in 2 dosi /die (max 60 mg)	20 mg/die in singola dose o in 2 dosi /die (max 40 mg)
Scompenso cardiaco	2,5- fino a 35 mg/die in singola dose	2,5 - 20 mg/die in singola dose o in 2 dosi /die	1,25- 5 mg (max 10 mg/die) in singola dose o in 2 dosi /die	5-40 mg/die in 2 dosi /die	2-4 mg /die in singola dose			10-40 mg/die in singola dose
Infarto Miocardico Acuto	5 mg/die (dose iniziali) poi 10 mg/die in singola dose	20 mg/die Dose target (CONSENSUS II)	5 mg/die (max 10 mg/die) in 2 dosi /die			0,5 fino a 4 mg/die in singola dose	7,5/die (fino a 30 mg) ogni 12 ore	
Riduzione mortalità e morbilità cardiovascolare			10 mg/die in singola dose		4 mg/die			
Nefropatia diabetica	10 mg/die in singola dose fino a 20 mg/die		1,25-5 mg/die					
Nefropatia non diabetica			1,25-5 mg/die					

Note.

(*) Attualmente è disponibile il dosaggio da 5 mg di perindopril, in quanto è cambiata la salificazione del principio attivo

6. Valutazione comparata della sicurezza, interazioni e controindicazioni

<p>Sicurezza / Effetti indesiderati</p>	<p>Il profilo di tossicità degli Ace-inibitori è simile per i vari principi attivi. In particolare si segnalano quegli effetti collaterali, caratteristici per l'intera classe, che possono richiedere la sospensione del trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tosse persistente, non produttiva • ipersensibilità ed edema angioneurotico • ipotensione e sincope • alterazione di parametri di laboratorio come iponatremia e iperpotassiemia (in particolare in pazienti con funzione renale compromessa), aumento della creatininemia e azotemia (più frequente in pazienti con stenosi dell'arteria renale e/o in concomitante terapia con diuretici) <p>Dagli effetti collaterali riportati in scheda tecnica per i vari principi attivi derivano simili controindicazioni e precauzioni d'uso.</p>
<p>Interazioni clinicamente rilevanti e controindicazioni</p>	<p>Le interazioni clinicamente rilevanti comuni a tutti i principi attivi riguardano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • associazione con diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio o sostituti dietetici del sale contenenti potassio -> iperkaliemia • associazione con sali di Litio -> ridotta escrezione renale di litio, aumento della litiemia e comparsa di sintomi da sovradosaggio • associazione con diuretici, farmaci quali anestetici, narcotici, antipsicotici, che possono potenziare gli effetti ipotensivi -> rischio di ipotensione e ipotensione ortostatica • associazione con farmaci antidiabetici -> aumento dell'effetto ipoglicemizzante • associazione con FANS -> possibile riduzione dell'effetto vasodilatatore dell'Ace-inibitore <p>In merito a quest'ultimo punto alcuni recenti studi hanno indagato la possibile interazione tra Ace-inibitori e aspirina, in pazienti con patologie cardiache. L'ipotesi di un possibile antagonismo dell'ASA con l'Ace-inibitore, con conseguente riduzione dell'efficacia di quest'ultimo, non è stata confermata.</p> <p>Tutti gli Ace-inibitori sono controindicati in caso di stenosi bilaterale dell'arteria renale.</p>

7. Valutazione comparata della cinetica

Farmacocinetica	Lisinopril	Enalapril	Ramipril	Quinapril	Perindopril	Trandolapril	Zofenopril	Fosinopril
Bio-disponibilità	25% Inizio azione: 1h	60% Inizio azione: 15 min	50-60% Inizio azione: 1-2 h	60% (per os) Inizio azione: 1-2 h	65-70% Inizio azione: 1-2 h	70% Inizio azione: 1-2 h	78% Inizio azione: 1h	36% Inizio azione: 1h
Cibo	non influenza l'assorbimento	non influenza l'assorbimento	rallenta in modo non significativo l'assorbimento	moderata riduzione dell'assorbimento (25-30%)	moderata riduzione dell'assorbimento	rallenta in modo non significativo l'assorbimento	non influenza l'assorbimento	rallenta in modo non significativo l'assorbimento
Emivita	12 h	11 h	13-17 h	2-3 h	24 h	16-24 h	5,5 h	11-12 h
Metabolismo	non è metabolizzato ma escreto immo-dificato	epatico: idro-lizzato ad enaprilato, metabolita attivo	epatico: in parte idroliz-zato a ramipri-lato; sia rami-prilato che ramipril ven-gono poi glu-coronizzati	epatico: deesterifica-zione a qui-naprilato, metabolita attivo con più lunga emivita	epatico: idrolizzato a perindoprila-to, metabolita attivo	epatico: idro-lizzato a tran-doprilato, metabolita attivo	epatico: idro-lizzato a zofe-noprilato, metabolita attivo	epatico e a livello della mucosa gastrointesti-nale: idroliz-zato a fosino-prilato, meta-bolita attivo
Legame proteico	non si lega alle protiene plasmatiche	circa 50-60%	73% ramipril e 56% ramipri-lato	97%	meno del 30% (conc. dipendente)	circa 80%	88%	> 95%
Eliminazione	immodificato per via renale	prevalente-mente renale	renale (60%) e fecale (40%)	prevalente-mente renale	renale	renale (33%) e fecale (66%)	renale (70%) e fecale (18)	renale (50%) e fecale (50%)

Valutazioni conclusive

Nella precedente scheda di valutazione (2004), il gruppo di lavoro aveva concluso la valutazione indicando in **enalapril, lisinopril, ramipril** i principi attivi della classe degli Ace-inibitori che presentavano le migliori evidenze in termini di efficacia su end-points clinicamente rilevanti nelle principali patologie per le quali questi farmaci vengono raccomandati (ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, infarto miocardico, nefropatia diabetica).

Sulla base della revisione della letteratura effettuata al fine di aggiornare la scheda, il gruppo di lavoro, pur confermando le precedenti considerazioni, ritiene opportuno integrarle con gli elementi di novità emersi dagli studi pubblicati in questi ultimi anni, relativi in particolare a perindopril e trandolapril.

Il **perindopril**, con gli studi ASCOT, ADVANCE ed EUROPA si inserisce assieme ad enalapril, lisinopril e ramipril tra gli Ace-inibitori per i quali si dispone di evidenze di efficacia su endpoint clinicamente rilevanti. Sulla base degli ultimi studi la scheda tecnica del perindopril è stata di recente modificata, con l'estensione a "riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con un'anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione"; dalla stessa scheda tecnica è stata invece tolta l'indicazione "prevenzione delle ricorrenze di eventi cerebrovascolari".

Dall'analisi in dettaglio della documentazione sul perindopril, il gruppo di lavoro ritiene necessario evidenziare inoltre che i risultati di efficacia su esiti clinici rilevanti nel trattamento di pazienti ipertesi e non, sono stati ottenuti prevalentemente con il farmaco in associazione preconstituita con indapamide; inoltre nel caso del perindopril nel trattamento sia di pazienti con scompenso cardiaco sia di pazienti con nefropatia conclamata si hanno dati più limitati (in termini di dimensioni della popolazione studiata) rispetto ad enalapril, lisinopril e ramipril. Entrambe queste considerazioni, a giudizio del gruppo di lavoro, contribuiscono a restringere in parte l'area di sovrapposibilità terapeutica del perindopril rispetto ai tre principi attivi sopramenzionati.

Per quanto riguarda il **trandolapril** è stato concluso e pubblicato lo studio BENEDICT che ha valutato l'associazione di trandolapril + verapamil in 1.204 pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo II e funzione renale nella norma nella prevenzione dello sviluppo di microalbuminuria persistente. Le evidenze prodotte non hanno comportato modificazioni ai precedenti giudizi e/o alle indicazioni registrate di questo principio attivo.

Nella valutazione della classe degli Ace-inibitori ai fini della gara, il gruppo di lavoro ritiene opportuno considerare anche alcune novità di contesto, in particolare:

- la progressiva estensione della disponibilità di molecole che hanno perso il brevetto e per le quali sono disponibili sul mercato i corrispondenti "generici",
- l'effetto di induzione della prescrizione degli specialisti ospedalieri sul territorio,
- l'obiettivo dato dalla Regione alle Aziende Sanitarie di favorire l'utilizzo dei farmaci generici.

Da questo punto di vista, si prende atto che i principi attivi enalapril, lisinopril e ramipril hanno recentemente perso il brevetto e che quindi sono attualmente disponibili in commercio i corrispondenti prodotti "generici": trattasi di un ulteriore elemento a supporto per confermare la selezione, nell'ambito della classe degli Ace-inibitori, di questi 3 principi attivi.

Pertanto, il gruppo di lavoro concorda che si possa procedere alla formulazione di un lotto di gara, comprendente enalapril, lisinopril e ramipril per un quantitativo corrispondente al **70% del fabbisogno** previsto per i farmaci di questa classe, da aggiudicare al principio attivo economicamente più conveniente.

I dosaggi da ritenere equivalenti ai fini della gara sono stati desunti dalle DDD e dai dosaggi utilizzati negli studi clinici, in particolare:

bassi dosaggi: 5 mg di enalapril vs 5 mg di lisinopril vs 2,5 mg di ramipril
dosaggi standard: 20 mg di enalapril vs 20 mg di lisinopril vs 5 mg di ramipril

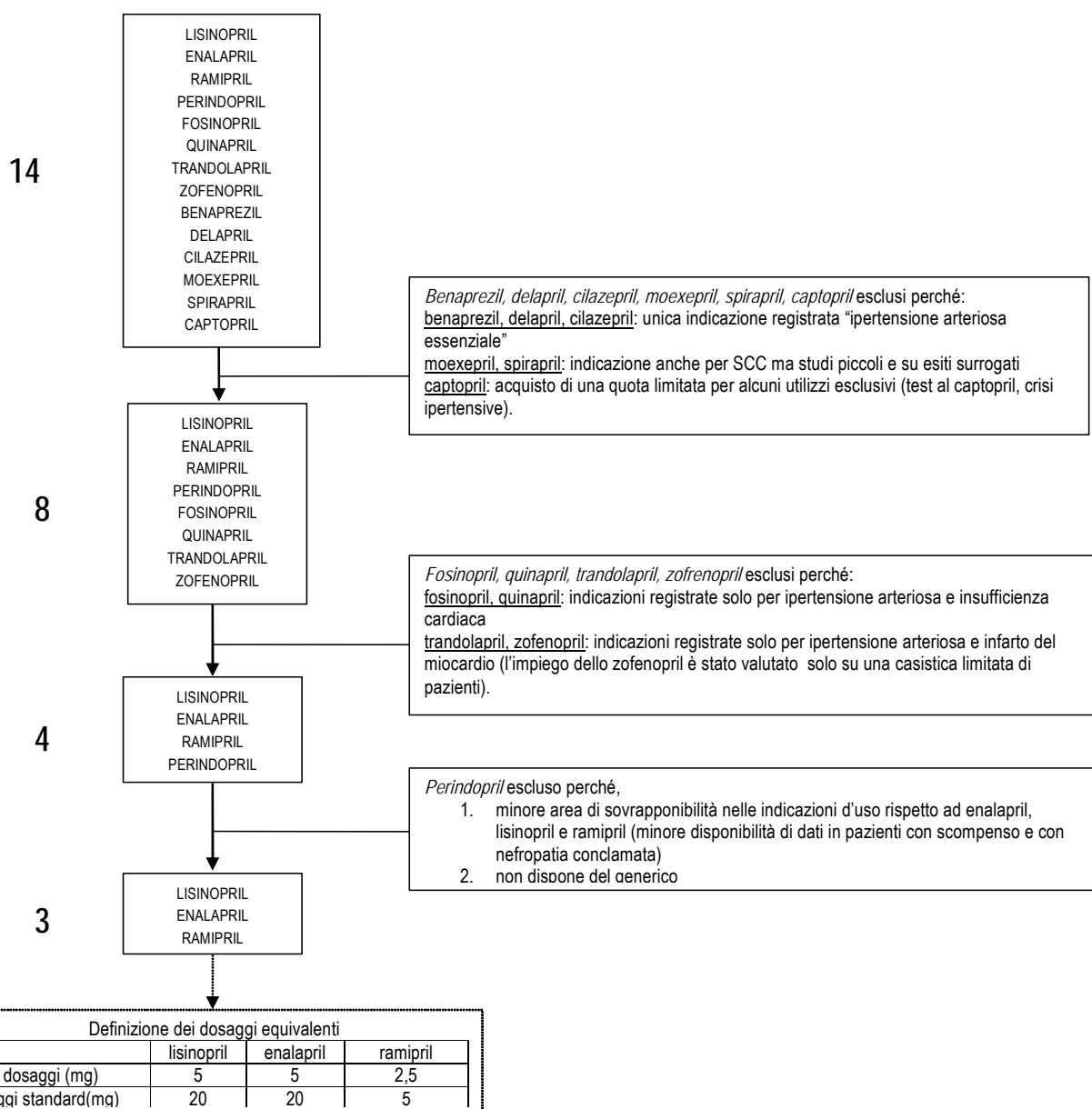
Nell'impostazione del lotto si dovrà tenere conto che:

- per il ramipril dovrà essere disponibile anche il dosaggio da 10 mg,
- per i singoli principi attivi dovranno essere disponibili anche le rispettive associazioni con il diuretico.

Il restante 30% della quota di farmaci, non prevista nel lotto di gara, è da riservare all'acquisto dei due restanti principi attivi ritenuti clinicamente sovrapponibili, sia per l'impiego nelle indicazioni esclusive (es. nefropatie in soggetti non diabetici) sia per la continuazione di terapie già in corso, in considerazione del fatto che nell'ambito dei farmaci antipertensivi gli Ace-inibitori sono tra quelli più utilizzati e la disponibilità di un solo principio attivo potrebbe risultare troppo limitativa e di difficile applicabilità.

L'adozione di eventuali ulteriori criteri di tipo gestionale-economico per la definizione della strategia di gara, di competenza dell'Agenzia per gli acquisti responsabile del procedimento, dovrà comunque garantire la possibilità di arrivare all'acquisizione dei tre principi attivi (anche per quote differenziate).

Percorso adottato dal gruppo di lavoro nella valutazione degli Ace-Inibitori



Bibliografia

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35
2. Psaty BM et al. Health Outcomes Associated With Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents. *JAMA* 2003;289:2534-44.
3. Pahor M et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949-54
4. Major Outcomes in High Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-94.
5. Garg R et al. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273:1450-6.
6. 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
7. The SOLVD Investigators. Effect of Enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91
8. 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
9. Nanas JN et al. Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard vs high doses of enalapril: a multicenter study. High Enalapril Dose Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2090-5
10. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. *Eur Heart J* 1998;19:481-9.
11. 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.(ATLAS)
12. Jong P et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843-8.
13. Zannad F et al. Differential effects of Fosinopril and Enalapril in patients with mild to moderate chronic heart failure. Fosinopril in Heart Failure Study Investigators. *Am Heart J* 1998;136:672-80 (254 pazienti)
14. Erhardt L et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study. *Eur Heart J* 1995;16:1892-9 (308 pazienti)
15. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342(8875):821-8
16. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435 (**Consensus I**)
17. Cohn NJ et al. A comparison of enalapril with Hydralazine-Isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:310 (**V-HeFT II**)
18. ACE-inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE-inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: a systematic overview of individual data from 100.000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2002-12
19. Domanski MJ et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:598-604
20. The European Trial on Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of Perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double blind, placebo controlled, multicenter trial. (**EUROPA**) *Lancet* 2003;342:145-53
21. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. (**PROGRESS**) *Lancet* 2001 settembre;358:1033-41
22. Swedberg K et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (**CONSENSUS II**). *N Engl J Med* 1992;327:678-84.
23. Yusuf S et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *HOPE Study* . *N Engl J Med* 1991;325:293-302
24. Kober L et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. (**TRACE**) *N Engl J Med* 1995;333:1670-6
25. Ambrosioni E et al. Survival of myocardial infarction long-term evaluation (**SMILE**) study investigators: the effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80-85
26. Borghi C et al. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (**SMILE-2**) study. *Am Heart J* 2003;145(1):80-7
27. Borghi C Short- and long-term effects of early fosinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intrave-

- nous thrombolysis: results from the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study. FAMIS Workingarty. Am Heart J 1998;136(2):213-25.
28. Borghi C. Post acute myocardial infarction: the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (**FAMIS**). J Hypertens.1997;10:247S-254S
 29. Drug treatment in heart failure. BMJ 2000; 320: 1188-92
 30. Pitt B et al. The Quinapril Ischemic Event Trial (**QUIET**): evaluation of chronic ACE-inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. Am J Cardiol 2001;87:1058-1063
 31. Lovell HG. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Normotensive Diabetic Patients with Microalbuminuria. The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
 32. The ACE-Inhibitors in Diabetic Nephropaty Trialist Group. Should All Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Microalbuminuria Receive Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors? A Meta-Analysis of Individual patient Data. Ann Intern Med 2001;134:370-9.
 33. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the **HOPE** study and **MICRO-HOPE** substudy. Lancet 2000;355:253-9
 34. Lewis EJ et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329:1456-62
 35. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998;317:713-20.
 36. Kshirsagar AV et al. Effect of ACE inhibitors in diabetic e nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomised placebo-controlled trials. American Journal of Kidney Diseases 2000;35:695-707.
 37. The GISEN group:randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy. Lancet 1997;349:1857-1862
 38. Ruggenti P et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. Lancet 1999;354:359-64 (**REIN**)
 39. Jafar TH et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Progression of Nondiabetic Renal Disease. A Meta-Analysis of Patient-Level Data. Ann Intern Med 2001;135:73-87.
 40. Estacio RO et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: B54-64 (**ABCD**)
 41. Chaturved N et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. Lancet 1998;351:28-31 (**EUCLID**)
 42. Mulrow CD et al. Guiding Lights for Antihypertensive Treatment in Patients with Nondiabetic Chronic Renal Disease : Proteinuria and Blood Pressure Levels Ann Intern Med 2003;139:296-8
 43. Tatti P et al. Outcome results of the Fosinopril vs Amlodipina randomized trial (**FACET**) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care. 1998 Apr;21(4):597-603
 44. Ruggenti P et al for the **BENEDICT** Trial. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. NEJM 2004;1941-51
 45. Albers GW et al. **ATLANTIS** trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. Stroke 2002;33(2):493-5.
 46. Les médicaments de l'insuffisance cardiaque chronique. La Revue Prescrire 2001;214:126-133.
 47. Piepho R. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. Am J Health Syst Pharm 2000;57:S3-7.
 48. Staessen JA et al. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet 2001;358:1305-15.
 49. White CM. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in heart failure or after myocardial infarction. AJHP 2000;57:S18-S25.
 50. Stoysich A et al. Automatic interchange of the ACE inhibitors: decision-making process and initial results. Formulary 2002;37:41-44
 51. E. Minesso in www.informazionisuifarmaci.it- LA BUSSOLA-ACE-inibitori 02.2004
 52. Schede tecniche dei farmaci aggiornate
 53. Guida all'uso dei farmaci anno 2003 n°2
 54. Hebel SK ed. Drug Facts and Comparisons, St Louis: Facts and Comparisons. November 2002
 55. Benz J et al. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. J Clin Pharmacol 1997;37:101-107
 56. Chan P et al. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. J Clin Pharmacol 1997;37:253-257
 57. Colin PR et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. Hypertension 2000 36:461
 58. Renin Angiotensin System Antagonists. Drug Facts and Comparisons Jan 2000
 59. Teo KK et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. Lancet 2002;360:1037-43
 60. Pitt B et al. Studies of left ventricular dysfunction (**SOLVD**): subgroup results. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 215A.
 61. Nguyen KN et al. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction : sub group analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II. Am J Cardiol 1997;79:115-9
 62. Greenbaum R et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. Br J Clin Pharmacol 2000;49(1):23-31.
 63. Dahlöf B et ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive

- regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (**ASCOT-BPLA**): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906
64. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the **ADVANCE** trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40
65. Beckett NS et al for **HYVET** Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-98
66. McKelvie RS et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (**RESOLVD**) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100(10):1056-64
67. Lang RM et al. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. The Losartan Pilot Exercise Study Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):983-91

ALLEGATO A

Tavola delle evidenze

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE	ESITI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
5	Garg R JAMA 1995	Revisione sistematica	Valutare l'efficacia degli ACE-inibitori sulla mortalità e morbilità in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia. Endpoint primario nella maggior parte degli studi (25 su 32): efficacia sui sintomi e tolleranza all'esercizio (durata 3 – 6 mesi). In 2 grandi trial (SOLVD con follow-up di 42 mesi e CONSENSUS) l'endpoint primario è la mortalità.	Enalapril (7 studi - 3381 pz) Captopril (6 studi – 697 pz) Ramipril (6 studi – 1227 pz) Quinapril (5 studi – 875 pz) Lisinopril (4 studi – 546 pz) Benazepril, cilazapril, perindopril sono stati impiegati in 1 o 2 studi per un totale di 379 pz. In 25 studi i pz sono stati trattati anche con digossina e/o diuretici, in 4 studi anche con diuretici, in uno studio con digossina.	32 studi randomizzati, verso placebo, pubblicati e non, in cui è stato impiegato un ACE-inibitore per almeno 8 settimane e l'outcome valutato è la mortalità totale (ITT). Pazienti: 7105	Mortalità totale: nei pz trattati con ACE-inibitori si è osservata una riduzione statisticamente significativa della mortalità totale (OR 0,77; 95%CI: 0,67 – 0,88; p <0,001) e dell'endpoint combinato mortalità totale + ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia (OR 0,65; 95%CI: 0,57 – 0,74; p <0,001).	Il dato relativo alla mortalità si riferisce soprattutto a studi in cui sono stati impiegati enalapril, captopril e ramipril.
6	Flather MD Lancet 2000	Revisione sistematica	Valutare l'efficacia degli ACE-inibitori in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o scompenso cardiaco.	Captopril (25-50mg x 3/ die) Enalapril (5 – 10mg x2/ die) Ramipril (5mg x 2/die) Trandolapril (4mg/die)	5 RCT (12.763 pz) verso placebo, della durata media di 35 mesi. Si tratta degli studi SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD treat., SOLVD prev. 3 RCT (5966 pz) hanno arruolato pz nella settimana successiva all'IMA.	l'incidenza della mortalità è inferiore nei pz trattati con ACE-inibitori rispetto al placebo (OR 0,80; 95%CI: 0,74 – 0,87); così come della riospedalizzazione per scompenso cardiaco (OR 0,67;95%CI: 0,61 – 0,74) e del reinfarto (OR 0,79;95%CI: 0,70 – 0,89).	
7	SOLVD prevention N Engl J Med 1992	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	Mortalità totale; sviluppo di IC; ospedalizzazione per IC.	Enalapril Da 5 a 20mg/die in 2 somministrazioni /die Vs Placebo Follow-up medio di 37,4 mesi	4228 pz con disfunzione ventricolare sx asintomatica classe NYHA I-II frazione media di eiezione <35% non in trattamento farmacologico	Dopo una media di 3,1 anni con enalapril si è avuta una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di scompenso cardiaco sintomatico (20,7% VS 30,2/, p<0,01), dell'incidenza di ospedalizzazione o morte per IC (20,6% VS 24,5%, p <0,001). Non si è osservata una riduzione della mortalità complessiva ; dopo una mediana di 11,2 anni dalla fine dello studio si sono avuti meno decessi nei pazienti trattati con enalapril (42,3% vs 48,2%; HR 0,84; 95% IC: 0,76-0,92)	

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE	ESITI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
8	SOLVD Treatment N Engl J Med 1991	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	Mortalità totale; ospedalizzazione per IC, infarto miocardio, mortalità per cause specifiche	Enalapril Da 5 a 20mg/die Vs placebo	2569 pz con insuff. cardiaca classe NYHA I-IV frazione media di eiezione <35% già in trattamento.		
11	Packer M ATLAS Circulation 1999	Multicentrico randomizzato doppio cieco	Confronto tra dose bassa vs dose alta di lisinopril sugli end-point: Mortalità totale, criterio combinato di mortalità + ospedalizzazione, ospedalizzazione per IC	Lisinopril 2,5-5 mg/die vs Lisinopril 32,5-35 mg/die follow-up medio: 45,7 mesi	3164 pz con insufficienza di grado medio-severo classe NYHA II-IV frazione media di eiezione ≤ 30%	Risultati: lo studio non osserva una differenza significativa tra i due gruppi sull'end-point primario (rischio di morte); tuttavia alte dosi di ACE-inibitore riducono il rischio (12% p=0,002) di eventi clinici maggiori (end-point combinato di morbilità, mortalità e opedalizzazione) in pazienti con scompenso cardiaco.	Nel gruppo con alte dosi si registrano con più frequenza effetti collaterali. Manca il confronto con le dosi medie di ACE-inibitore
13	Zannad F Am Heart J 1998	Multicentrico randomizzato doppio cieco	End-point combinato di ospedalizzazione + mortalità per peggioramento di IC; tempo al primo evento critico	Fosinopril 5-20mg/die vs Enalapril 5-20mg/die per 1 anno	254 pz età tra 18-85 anni con insufficienza cardiaca classe NYHA II-III frazione media di eiezione <40%	Risultati: il numero di pazienti morti o ospedalizzati per CHF è più basso nel gruppo fosinopril rispetto al gruppo enalapril, ma questa differenza non raggiunge la significatività statistica. Risulta più lungo il tempo libero da eventi nel gruppo fosinopril.	
14	Erhardt L Eur Heart J 1995 (FEST)	Multicentrico randomizzato doppio cieco	End-point primario: tempo di resistenza al cicloergometro. End-point secondario: morte, interruzione dello studio, ospedalizzazione, necessità di terapia supplementare con diuretici.	Fosinopril 10-40mg/die vs Placebo	308 pz con insufficienza cardiaca grado medio – moderato classe NYHA II e III frazione media di eiezione ≤ 35%	Risultati: il fosinopril aumenta la resistenza all'esercizio fisico in modo significativo solo con l'analisi dropout – adjusted. Un maggior numero di pz (89%) nel gruppo fosinopril rispetto al placebo (75%) è libero da eventi indicativi di peggioramento dell' insufficienza cardiaca	

(segue)

ALLEGATO A. Tavola delle evidenze

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE	ESITI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
15	AIRE study Lancet 1993	Multicentrico randomizzato doppio cieco	End-point primario: mortalità totale ; secondari: end-point combinato di mortalità totale+ progressione vs IC grave + IM+ eventi Cerebrovascolari	Ramipril da 2,5 a 10mg/die vs placebo per almeno 6 mesi prima dose entro i primi 3-10 giorni durata media :15 mesi	2006 pz con evidenza di insufficienza cardiaca dopo IMA	Risultati: riduzione significativa della mortalità nel gruppo trattato con Ramipril (17% vs 23%) con una diminuzione del rischio del 27%(95% IC 11%-40% p=0,002) . Riduzione del rischio anche per l'end-point secondario del 19%.	Analisi ITT
16	Consensus I N Engl J Med 1987	Multicentrico randomizzato doppio cieco	Mortalità per tutte le cause a 6 mesi	Enalapril Da 2,5 a 40mg/die in 2 somministrazioni Vs Placebo Consentita assunzione di vasodilatatori Follow-up medio di 188 giorni	253 pz età media 70 anni con insufficienza cardiaca grave classe NYHA IV	Risultati : la mortalità totale alla fine dei 6 mesi era del 26% nel gruppo enalapril e del 44% nel gruppo placebo (p=0,002), in particolare si è avuta una riduzione del 50% di morte per cause cardiovascolari . Da segnalare anche nel gruppo enalapril un miglioramento nella classificazione NYHA e riduzione della richiesta di altri farmaci per lo scompenso	
17	Cohn NJ N Engl J Med 1991 V-Heft II	Multicentrico randomizzato doppio cieco	Mortalità globale a 2 anni	Enalapril 20mg/die Vs Idralazina 300mg/die + isosorbide mononitrato 160mg/die follow-up di 5,7 anni	804 pz età tra 18 e 75 anni con disfunzione cardiaca classe NYHA I-IV frazione media di eiezione <45% con ridotta tolleranza allo sforzo (test ergometrico) non in trattamento farmacologico	Risultati : per la mortalità totale la differenza tra i due gruppi non raggiunge la significatività statistica; la mortalità cardiaca a due anni (in particolare la morte improvvisa) è significativamente più bassa nel gruppo Enalapril (18% vs 25% p=0,016). Il trend a favore dell'enalapril si mantiene anche nel follow-up ma senza la significatività statistica. Per alcuni end-point secondari (resistenza all'esercizio, aumento della frazione di eiezione) si sono avuti risultati migliori nel braccio di confronto	48% dei paz con storia di IMA , 54% con coronaropatia ,49 % con ipertensione

ALLEGATO A. Tavola delle evidenze

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE	ESITI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
20	EUROPA Lancet 2003	Multicentrico randomizzato doppio cieco	<p>End-point composito: morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e arresto cardiaco con rianimazione efficace</p> <p>L'end-point primario è stato modificato alla fine del follow-up</p> <p>All'inizio dello studio l'end-point primario era: mortalità totale, IMA non fatale, angina instabile e arresto cardiaco rianimato</p>	<p>Run-in di 4 sett. con perindopril 4mg/die per 2 sett., poi 8mg/die altre 2 sett. Poi randomizzazione a:</p> <p>Perindopril 8 mg/die</p> <p>Vs</p> <p>Placebo</p> <p>Per almeno 3 anni</p> <p>Follow-up medio è stato di 4,2 anni</p>	12218 pz Età media :60 anni Senza scompenso cardiaco e con coronaropatia documentata : pregresso IMA (64%), o esito angiografico di stenosi $\geq 70\%$ a carico di almeno uno dei tronchi coronarici (61%), o con pregressa rivascularizzaz. mioc. (55%), o con stress test positivo (5%). Esclusi pz con scompenso, ipotensione , ipertensione non controllata, ins. renale	<p>Risultati: RRR del 20% per l'end-point primario ($p < 0,0003$) nel gruppo perindopril; RRA del 19%</p>	<p>Dall'analisi per sottogruppi risulta che il beneficio evidenziato con perindopril non si ha nei pazienti senza pregresso infarto, nei diabetici, e nei pazienti che non sono in terapia con beta bloccanti.</p> <p>Durante il periodo di trattamento in doppio cieco la pressione arteriosa media è risultata di 5/2 mm Hg (DS15/9) inferiore a quella osservata nel gruppo del placebo</p>
21	Progress Lancet 2001	Multicentrico randomizzato doppio cieco	<p>End-point primario: stroke fatale e non fatale</p> <p>End-point secondari: eventi vascolari maggiori (ictus +infarto+morte per cause vascolari), mortalità totale</p>	<p>Run-in di 4 settimane durante il quale veniva somministrato in aperto perindopril (2mg/die per 2 sett. Poi 4 mg/die per altre 2 sett.). Poi arruolati a Perindopril 4mg/die da solo o + (a discrezione del medico) indapamide 2,5mg/die</p> <p>Vs</p> <p>Placebo o doppio placebo</p> <p>Durata media :3,9 anni</p>	6105 pz Età media : 64 anni Normotesi o ipertesi con PA controllata, con storia pregressa di ictus TIA nei precedenti 5 anni	<p>Lo studio riporta come risultati i dati combinati dei due differenti trattamenti previsti, e perviene alla conclusione che il "trattamento attivo" (quale?) riduce l'incidenza di stroke del 28%.</p> <p>Mortalità totale simile sia nei pazienti randomizzati al trattamento attivo che al placebo</p> <p>Esaminando in dettaglio non emergono differenze significative tra perindopril e placebo sull'incidenza di esiti clinici (istus ed eventi cardiovasc. maggiori), mentre solo nel gruppo trattato con perindopril + indapamide si evidenzia una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo nella riduzione dell'incidenza di ictus (8,5% vs 14%) ed eventi cardiosc. maggiori (13% vs 21%).</p>	<p>Osservazioni: nel Progress sono in realtà sommati due studi che presentano caratteristiche diverse (confronto perindopril vs placebo e confronto perindopril +indapamide vs placebo). La scelta di trattare con l'associazione è a discrezione del medico , quindi non è preventivamente precisata la tipologia di pazienti da selezionare per tale terapia. Il vantaggio dell'associazione perindopril +indapamide potrebbe dipendere più dalla presenza del diuretico che dall'associazione stessa.</p>

(segue)

ALLEGATO A. Tavola delle evidenze

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE	ESITI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
22	Consensus II N Engl J Med 1992	Multicentrico randomizzato, doppio cieco Verso placebo	End-point: riduzione della mortalità dopo 6 mesi di trattamento	Enalapril ev entro 24 ore dall'inizio dei sintomi seguito dalla somministrazione orale Di mg/die Vs placebo	6090 pz ricoverati per IMA con valori pressori > 100/60 mmHg	Risultati: enalapril non migliora la sopravvivenza. Lo studio è stato interrotto precocemente in seguito ad un aumento (non significativo) della mortalità nel gruppo enalapril. Registrata anche nel gruppo trattato con enalapril una maggiore l'incidenza di ipotensione precoce rispetto al placebo (12% vs 3%)	La mancanza di beneficio è stata attribuita in parte alle modalità di somministrazione della prima dose (ev), responsabile della maggiore incidenza di ipotensione soprattutto tra gli anziani. Nei pz con ipotensione alla prima dose la mortalità è stata maggiore.
23	HOPE N Engl J Med 2000	Multicentrico randomizzato, doppio cieco 2 a 2 fattoriale	End-point combinato di IMA, stroke, o morte per cause cardiovascolari. End-point secondari: morte per tutte le cause, necessità di rivascolarizzazione, ospedalizzazione per angina instabile o scompenso e complicanze legate al diabete.	Run-in (2,5mg/die di ramipril per 7-10 gg, poi placebo per 10-14 gg). Poi randomizzati a : Ramipril + Vit E 10mg/die + 400 UI Vs Placebo Per 5 anni	9541 pz Con età > 55 anni con storia di coronaropatia, stroke, vasculopatie periferiche o diabete e almeno un fattore di rischio cardiovascolare (ipertensione, elevati livelli di colesterolo totale, abitudine al fumo, valori bassi di HDL microalbuminuria). Esclusi pz con scompenso, e frazione di eiezione <40%	Risultati: significativa riduzione del rischio di morte per cause cardiovascolari nel gruppo trattato con ramipril (14% vs 17,8%; RR 0,78 95% IC 0,70%-0,86% p <0,001); riduzione anche del rischio per ognuno degli end-point valutati separatamente (IMA, ictus, mortalità per cause cardiovascolari). Nel gruppo Ramipril, rispetto al placebo, sono inoltre ridotte in modo significativo le rivascolarizzazioni, le ospedalizzazioni per scompenso, gli episodi di arresto cardiaco, i peggioramenti di angina e scompenso, i casi di diabete di nuova diagnosi e le complicanze legate al diabete.	Sono state previste analisi su specifici sottogruppi di pazienti
24	Kober L N Engl J Med 1995 TRACE	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	End-point principale: riduzione della mortalità totale Secondari: mortalità cardiovascolare, morte improvvisa, progressione a IC grave, reinfarto	Trandolapril da 1 a 4 mg /die vs placebo prima dose entro 3-7 giorni durata media .26	1749 pz con IMA e disfunzione ventricolare sx, frazione di eiezione ≤ 35%	Risultati: il rischio relativo di morte è ridotto nel gruppo trandolapril del 0.78% (95% IC 0.67-0.91) rispetto al placebo. Risultano ridotti anche il rischio di morte per cause cardiovascolari, la morte improvvisa e la progressione a scompenso grave, mentre il rischio di infarto non è ridotto in modo significativo.	

ALLEGATO A. Tavola delle evidenze

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE	ESITI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
25	Ambrosioni E. N Engl J Med 1995 SMILE I	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	End-point combinato di mortalità totale+ IC grave a 6 settimane. Secondario: mortalità totale a 1 anno	Zofenopril da 7,5mg a 60mg in due sommin./die dose target:30mg x2/die vs Placebo per 6 settimane; (follow-up di 1 anno) prima dose entro 24 ore dai sintomi	1556 pz Età da 18 a 80 anni Età media :63 anni con IMA anteriore, emodinamicamente stabili e non sottoposti a trombolisi	Risultati: l'incidenza di morte + IC grave è significativamente ridotto nel gruppo zofenopril rispetto al placebo con RR= 34% (95% IC 8%-54% p=0,018)	
26	Ambrosioni E. N Am Heart J 2003 SMILE II	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	End-point primario. incidenza di severa ipotensione (SBP<90mm Hg) sia cumulativa che farmaco-correlata	Zofenopril Da 7,5 a 60mg/die in 2 somministrazioni dose target:30mgx2/die vs Lisinopril 2,5-10mg/die 12 ore dopo la trombolisi per 42 gg	1024 pz età 18-75 anni con IMA sottoposti a trombolisi	Risultati: non è stata raggiunta una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi né per l'end-point primario che per i secondari.	L'incidenza di eventi avversi è di poco più alta nel gruppo zofenopril, tuttavia il tasso di interruzione del trattamento è simile nei due gruppi.
30	Pitt B. QUIET AmJ Cardiol. 2001	Multicentrico randomizzato, doppio cieco Verso placebo	End-point primario: incidenza di uno dei seguenti eventi cardiaci: morte cardiaca, arresto cardiaco resuscitato, IMA non fatale, bypass dell'arteria coronaria, angioplastica a ospedalizzazione per angina pectoris. Era previsto anche un sottostudio per valutare angiograficamente le modifiche aterosclerotiche dei vasi non sottoposti a interventi	Quinazil 10 mg /die dopo (12-72 ore) angioplastica poi 20mg/die Vs Placebo Follow-up medio di 27 mesi	1750 pz da 18 a 75 anni (età media 58 anni); frazione di eiezione >40% (media 59%), quindi senza disfunzione ventricolare sx, sottoposti ad angioplastica o aterectomia e con almeno un'arteria coronaria non soggetta a rivascolarizzazione meccanica	L'incidenza di eventi ischemici è simile in entrambi i gruppi (38%).	Circa la metà (49%) dei pazienti trattati presentava storia di precedente infarto, il 92% storia di angina, il 47% ipertensione, il 16% diabete di tipo II. Lo studio non riesce a dimostrare l'efficacia del quinapril sulla frequenza degli outcomes clinici o la progressione della coronaropatia. Le possibili motivazioni sono: la potenza statistica inadeguata (occorreva un campione di almeno 20.000 pazienti) e forse anche il dosaggio troppo basso. Il Quinapril si è dimostrato efficace nel migliorare la funzionalità endoteliale coronaria nello studio TREND (Mancini GBJ Circulation 1996) e nella riduzione di eventi ischemici in pazienti sottoposti a intervento di bypass coronarico nello studio QUO VADIS (Oostega M Circulation 1998)

(segue)

ALLEGATO A. Tavola delle evidenze

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE	ESITI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
44	Ruggenenti P et al. BENEDICT Trial. NEJM 2004	Multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	1. sviluppo di microalbuminuria persistente 2. eventi avversi	trandolapril (2mg/die) + verapamil (180 mg/die) vs placebo vs trandolapril (2 mg/die) vs verapamil (240 mg/die)	1204 pazienti diabetici (età media: circa 62 anni, emoglobina glicosilata 5,8%)	1. sviluppo di microalbuminuria persistente: trandolapril+verapamil: 5,7%, placebo: 10%, trandolapril: 6%, verapamil: 11,9% 2. eventi avversi: nessuna differenza statisticamente significativa	
	Ambrosioni E. N Engl J Med 1995	Multicentrico randomizzato, doppio cieco verso placebo	End-point primario: incidenza delle esacerbazioni di insufficienza cardiaca. Attività fisica, stato clinico e attivazione neuroumorale	Losartan 25 – 50 mg per os una volta al giorno per 8 settimane Vs Enalapril 10 mg BID	1556 (età media 64 anni); con IMA	Nessuna differenza tra i gruppi in termini di: distanza percorsa durante il test di cammino per 6 min., dispnea, frazione di eiezione (un leggero ↑ con 50mg/die rispetto al baseline), segni e sintomi di peggioramento dell'insuff. cardiaca cambiamenti di classe NYHA (a dosi equivalenti); 50 mg/die ↑ incidenza di rantoli polmonari	

ALLEGATO A. Tavola delle evidenze

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE	ESITI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
63	Dahlof et al. ASCOT-BPLA. Lancet 2005	Multicentrico, randomizzato in aperto	1. IMA non fatale (silente e non) + mortalità coronarica 2. scompenso, ictus, IMA (escluso il silente), tutti gli eventi CV + procedure di rivascularizzazione, sviluppo di diabete o insufficienza renale, mortalità totale	Amlodipina (5-10 mg) + eventualmente perindopril (4-8 mg/die) VS Atenololo (50-100 mg/die)+ eventualmente bendroflumetiazide (1,25-2,5 mg/die)	19257 (77% maschi, 22% con ipertrofia ventricolare sinistra, 11% con precedente ictus o TIA, 27% diabetici, 32% fumatori)	1. nessuna differenza tra i gruppi 2. differenze statisticamente significative a favore di amlodipina/ perindopril per: ictus, IMA, (escluso il silente), tutti gli eventi CV + procedure di rivascularizzazione, sviluppo di diabete o insufficienza renale, mortalità totale	Popolazione a rischio elevato, studio in aperto, elevata % di pazienti diabetici di cui però non si conosce la % con microalbuminuria/ proteinuria
64	ADVANCE Collaborative Group. Lancet 2007	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	1. incidenza eventi macro e microvascolari complessivi (esito composito) e considerati singolarmente 2. mortalità totale, morte CV, eventi coronarici maggiori e totali, eventi cerebrovascolari maggiori e totali	Perindopril 4 mg/die + indapamide 1,25 mg/die Vs Placebo Durata media studio: 4,3 anni	11140 (età media: 66 anni; 32% con precedenti eventi CV maggiori e 10% con storia di microalbuminuria o retinopatia; circa 70% con ipertensione trattata; 26% con microalbuminuria)	Rispetto ai trattati con placebo, i pazienti trattati con perindopril+indap. presentano: riduzione statisticamente significativa di eventi macro+microvascolari (end-point composito: 16,8% VS 15,5%, RRR:9%, CI: 0-17%) no riduzione stat. Sign. degli esiti considerati singolarmente riduzione della mortalità totale (8,5 vs 7,3%), mortalità CV (4,6 vs 3,8%), eventi coronarici (9,6% vs 8,4%), dello sviluppo di microalbuminuria (23,6% vs 19,6%) nessuna riduzione della retinopatia riduzione della pressione arteriosa (sistolica: -5,2 mmHg, diastolica: -2,2 mmHg)	

(segue)

N°	REFERENZA	DESCRIZIONE	ESITI DELLO STUDIO	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	N° PAZIENTI TRATTATI O VALUTATI	RISULTATI	COMMENTI
66	McKelvie R. <i>Circulation</i> 1999 (RESOLVD)	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	Test di percorrenza a piedi per 6 min.; frazione di eiezione; volume ventricolare; livelli neuro-monomali; qualità della vita; classe funzionale NYHA a 17 o 18 e 43 settimane	Candesartan 4 – 8 – 16 mg per os una volta al giorno per 43 settimane Vs Enalapril 10 mg BID Vs Candesartan (4 – 8 mg) + enalapril 10 mg BID	768 (età media 58 anni); classe NYHA II - IV, frazione media di eiezione <40%. Distanza percorsa a piedi in 6 min. <500m	Nessuna differenza tra i gruppi nella distanza di percorrenza in 6 min di cammino, classe funzionale NYHA e qualità della vita. Frazione di eiezione ↑ con candesartan + enalapril (p= NS) rispetto a candesartan o enalapril da soli. Il volume telediastolico e telesistolico ↓ con terapia combinata (p<0,01). La pressione arteriosa ↓ con la terapia combinata (p<0,05). Aldosterone ↓ con la terapia combinata (p<0,05) a 17 sett. ma non a 43 sett. I peptidi natriuretici ↓ con la terapia combinata (p<0,01)	
67	Lang RM <i>J Am Coll Cardio</i> 1997	Multicentrico randomizzato, doppio cieco	1) Test di percorrenza a piedi per 6 min.; 2) test di Naughton modificato; 3) indice di dispnea; 4) frazione di eiezione ventricolo sinistro; 5) segni e sintomi di scompenso cardiaco.	Losartan 25 – 50 mg per os una volta al giorno per 12 settimane Vs Enalapril 10 mg BID	116 (età media 58 anni); classe NYHA II-IV, frazione media di eiezione ≤45%. 47% di origine ischemica	1) nessuna differenza tra i gruppi; 2) > resistenza all'esercizio con enalapril (p=0,03); 3) nessuna differenza tra i gruppi al baseline, miglioramento con losartan da solo 25mg (p= 0,03); 4) nessuna differenza tra i gruppi, miglioramento con losartan da solo 50 mg a 12 sett. (p= 0,02); 5) nessuna differenza tra i gruppi.	pazienti meno sintomatici rispetto a quelli studiati da Dickstein K