

Razionale, peculiarità e disegno dello studio PREAMI (Perindopril and Remodelling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction)

Giulia Magrini, Gian Luigi Nicolosi*, Massimo Chiariello**, Roberto Ferrari§, Pim Remme§§, Luigi Tavazzi

Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, *S.O.C. di Cardiologia, A.R.C., A.O. S. Maria degli Angeli, Pordenone, **Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi "Federico II", Napoli, §Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi, Ferrara e Centro di Fisiopatologia Cardiovascolare, IRCCS Fondazione S. Maugeri, Gussago (BS), §§STICARES Foundation, Albrandsstate, Olanda

Key words:

ACE-inhibitors; Elderly; Left ventricular remodeling; Myocardial infarction; Perindopril.

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors reduce mortality and morbidity in patients with heart failure and/or left ventricular systolic dysfunction and in patients with acute myocardial infarction (AMI), especially those with heart failure and/or evidence of left ventricular systolic dysfunction. ACE-inhibitors prevent cardiac events in patients at high cardiovascular risk and/or with documented coronary artery disease. There is a lack of data on the role of ACE-inhibitors in the elderly population with AMI and preserved left ventricular function. Nevertheless, the issue is of primary importance, considering the median age of patients with AMI and heart failure, the high risk of death, heart failure and left ventricular remodeling in the elderly, and the progressive aging of the general population. The multicenter and international (109 centers from five European countries), double-blind, randomized, parallel PREAMI (Perindopril and Remodelling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction) trial evaluated the effects of the ACE-inhibitor perindopril in the elderly (aged ≥ 65 years) with AMI and preserved or mildly depressed left ventricular systolic function (ejection fraction $\geq 40\%$). The combined primary endpoint was death, hospitalization for heart failure, and left ventricular remodeling (considered as an increase in left ventricular end-diastolic volume $\geq 8\%$). Secondary endpoints included: each single primary endpoint, cardiovascular death, hospitalization for reinfarction or angina, and revascularization. The study involved 1252 patients, with an average age of 73 years, and AMI, treated with recommended usual therapy (antithrombotic drugs, beta-blockers, ACE-inhibitors). After 11 ± 4 days from AMI, patients were randomized to receive either perindopril (4 mg/day for the first month and 8 mg/day for the remaining 11 months) or placebo, in addition to the recommended conventional therapy. Clinical assessment was performed at fixed times and included two-dimensional echocardiography (to evaluate left ventricular remodeling), Holter electrocardiographic monitoring (to assess heart rate variability and arrhythmias), and blood sampling (for safety evaluation). This review provides details on the background, rationale and study design of PREAMI.

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 7): 14S-23S)

© 2005 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Luigi Tavazzi

Dipartimento
di Cardiologia
IRCCS Policlinico
San Matteo
Piazzale Golgi, 2
27100 Pavia
E-mail: l.tavazzi@
smatteo.pv.it

Razionale e peculiarità

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) rappresentano da oltre 20 anni una terapia consolidata nella medicina cardiovascolare^{1,2}. Oltre alla provata efficacia antipertensiva³, la terapia con ACE-inibitori possiede un ruolo centrale nel trattamento dell'insufficienza cardiaca, come dimostrato da un'ampia serie di trial condotti tra la fine degli anni '80 e negli anni '90. Gli ACE-inibitori, infatti, sono risultati efficaci nel ridurre mortalità e morbilità cardiovascolare (cioè le ospedalizzazioni per scompenso) nelle seguenti condizioni:

1) come trattamento a lungo termine, nei pazienti a rischio più elevato ovvero:
- nello scompenso cardiaco cronico congestizio sia di grado severo (CONSENSUS,

enalapril)⁴ che lieve-moderato (V-HeFT II, SOLVD)^{5,6};

- nella disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione [FE] $\leq 35\%$) asintomatica (SOLVD-Prevenzione, enalapril)⁷;
- nel postinfarto (quando somministrati a distanza di 3-16 giorni dall'evento acuto) in presenza di disfunzione ventricolare sinistra (SAVE: FE $\leq 40\%$, captopril; TRACE: FE $\leq 35\%$, trandolapril)^{8,9} e/o di scompenso cardiaco (AIRE, ramipril)¹⁰.

In questo contesto, alcuni studi (CONSENSUS, SOLVD e SAVE)^{4,6-8} hanno documentato il ruolo positivo degli ACE-inibitori nel contrastare il processo di rimodellamento e nel ridurre il grado di disfunzione del ventricolo sinistro;

2) come terapia a breve termine (4-6 settimane) gli ACE-inibitori sono risultati efficaci nel migliorare la sopravvivenza, se

somministrati precocemente (entro 24-36 ore) nei pazienti con infarto miocardico acuto (IMA), indipendentemente dalla presenza o meno di disfunzione ventricolare sinistra e/o di scompenso cardiaco (GISSI-3, lisinopril; ISIS-4, captopril; CCS-1, captopril; SMILE, zofenopril)¹¹⁻¹⁴, ma con evidenza di maggiore beneficio terapeutico nei pazienti a rischio più alto (ovvero con pregresso infarto, scompenso cardiaco [ISIS-4]¹², infarto anteriore [CCS-1]¹³, ipertensione arteriosa [SMILE]¹⁴). In questo ambito è stato dimostrato un effetto benefico degli ACE-inibitori anche nella riduzione della disfunzione ventricolare postinfartuale in pazienti con infarto esteso (GISSI-3)¹¹ e in alcuni sottogruppi (in caso di ri-perfusione inefficace), della dilatazione ventricolare (FAMIS, CAPTIN, CATS)¹⁵.

Per quanto riguarda i pazienti con funzione sistolica ventricolare sinistra conservata o poco compromessa (FE \geq 40%) prima del 2000 i dati sull'efficacia della terapia con ACE-inibitori a lungo termine dopo IMA erano scarsi e controversi e, in parte, lo sono rimasti anche in seguito.

Nel 1999 le linee guida americane (American College of Cardiology/American Heart Association) sul trattamento dell'IMA¹⁶, a proposito dei pazienti con funzione ventricolare sinistra conservata o lievemente ridotta, classificavano l'uso degli ACE-inibitori in classe IIb; la recente versione delle stesse¹⁷, pubblicata nel 2004, colloca l'ACE-inibizione precoce in classe I (specie per i pazienti ad alto rischio: IMA anteriore, pregresso IMA, classe Killip \geq 2, FE < 40%); tuttavia, per le categorie di pazienti a rischio più basso, non viene specificata la durata del trattamento consigliata.

Le linee guida europee (Società Europea di Cardiologia) per la gestione dell'IMA¹⁸ collocano la terapia precoce (prime 24 ore per 4-6 settimane) con ACE-inibitori, in assenza di controindicazioni (ipotensione, insufficienza renale, creatinina > 2 mg/dl), in classe I nei pazienti ad alto rischio (livello di evidenza A) e in classe IIa in tutti gli altri pazienti (livello di evidenza A). Per i pazienti senza disfunzione ventricolare significativa, le indicazioni sulla durata del trattamento rimangono incerte, specie per i pazienti a rischio minore (considerando ad alto rischio ad esempio i diabetici).

In base alle molteplici evidenze degli effetti benefici su morbilità e mortalità dell'ACE-inibizione nel trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca e con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e nell'IMA, dopo il 2000 non sono stati più condotti studi clinici randomizzati riguardanti l'utilizzo degli ACE-inibitori nello scompenso cardiaco e/o nell'IMA.

In alcuni studi (SAVE e SOLVD)⁶⁻⁸ sono emerse informazioni inaspettate caratterizzate dalla riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari di tipo ischemico (IMA) e di eventi legati allo sviluppo di scompenso cardiaco (ospedalizzazioni), oltre che sulla riduzione delle procedure di rivascolarizzazione dopo terapia con ACE-inibitori. In base a questi dati e in base a studi sperimentali sull'azione antiaterogena e sul miglioramen-

to della funzione endoteliale degli ACE-inibitori¹⁹⁻²³, il percorso concettuale riguardante i trial clinici su questi farmaci si è spostato successivamente verso la prevenzione di eventi cardiovascolari acuti (coronarici in particolare). Le popolazioni oggetto di studio sono diventate quindi pazienti ad elevato rischio (HOPE)²⁴ oppure pazienti coronaropatici noti (QUIET)²⁵ con o senza pregresso infarto miocardico (EUROPA, PEACE)^{26,27}, senza storia di disfunzione ventricolare nota e/o di scompenso cardiaco.

In particolare, il trial Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)²⁴ ha esteso i benefici della terapia con ACE-inibitore (ramipril) a lungo termine (5 anni) nel ridurre il rischio di mortalità cardiovascolare, di infarto miocardico e di stroke ad un'ampia popolazione di pazienti (n = 9297) con almeno 55 anni di età ed anamnesi positiva per coronaropatia, ictus, vasculopatia periferica o diabete mellito associato ad almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare (quale ipertensione arteriosa, dislipidemia, microalbuminuria o fumo di sigaretta). La riduzione del rischio relativo dell'endpoint primario composito di morte ed eventi cardiovascolari è risultata pari al 22%.

Lo studio Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET)²⁵, invece, non ha documentato una significativa riduzione né di eventi ischemici e/o di procedure di rivascolarizzazione miocardica né di progressione della coronaropatia in pazienti (n = 1750) con funzione ventricolare sinistra conservata legata al trattamento (27 mesi) con quinapril.

Lo studio European Trial on Reduction of Cardiac Events With Perindopril in Stable Coronary Artery Disease (EUROPA)²⁶ ha valutato gli effetti della terapia cronica (almeno 3 anni) con ACE-inibitore (perindopril) sul rischio composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico e arresto cardiaco in una serie di pazienti (n = 12 218) con coronaropatia stabile con o senza pregresso infarto miocardico (presente nel 65% circa), considerando un ampio range di età (età media compresa tra 26 e 89 anni, media 60 ± 9 anni) e dimostrando una riduzione del rischio relativo dell'endpoint primario composito del 20%. Da sottolineare come tale beneficio sia stato riscontrato come aggiuntivo alle terapie preventive standard raccomandate (antiaggreganti, betabloccanti e ipolipemizzanti) e in tutti i pazienti coronaropatici, indipendentemente dalla presenza o meno di fattori di rischio (età, diabete, ipertensione arteriosa) e/o di pregresso infarto miocardico e/o di precedente rivascolarizzazione (avvenuta nel 55% dei casi).

Il trial Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme (PEACE)²⁷ ha valutato il ruolo dell'ACE-inibizione a lungo termine (mediana del follow-up 4.8 anni) in aggiunta alla terapia standard in pazienti (n = 8290) con malattia coronarica in fase stabile con o senza pregresso infarto miocardico (55% esiti di IMA, 72% esiti di rivascolarizzazione miocardica) e funzione ventricolare sinistra conservata o solo lievemente ridotta (FE media 58%, FE compresa tra 40 e 50% pari al

15%), di età > 50 anni (età media 64 ± 8 anni). In questa categoria di pazienti a basso rischio (stabili, con funzione ventricolare conservata), in cui l'incidenza di eventi cardiovascolari risultava più bassa rispetto ai precedenti studi, non è stato documentato un beneficio aggiuntivo del trandolapril (verso placebo) rispetto alla terapia convenzionale (90% antiaggreganti, 60% beta-bloccanti, 70% ipolipemizzanti) in termini di riduzione del rischio composito di morte per cause cardiovascolari, di infarto miocardico e/o di rivascolarizzazione coronarica.

Gli studi finora considerati, riguardanti gli ACE-inibitori o come trattamento della disfunzione/insufficienza cardiaca e dell'IMA oppure come terapia preventiva, si caratterizzano da un lato per la diversa tempistica di somministrazione del farmaco (tempi di inizio e di durata del trattamento rispetto all'evento infartuale) e dall'altro per il tipo di popolazione in studio per quanto riguarda il grado di disfunzione ventricolare e/o la severità dello scompenso cardiaco (Fig. 1). Si sottolinea che negli studi riguardanti il sottogruppo di pazienti con funzione ventricolare conservata, non è stato specificamente focalizzato il periodo immediatamente successivo all'IMA, il quale rappresenta l'evoluzione precoce dell'espressione più drammatica dell'instabilizzazione coronarica ed inoltre la situazione clinica a più alta probabilità di rimodellamento ventricolare.

Lo studio Perindopril and Remodelling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI)²⁸ è stato disegnato con lo scopo di studiare gli effetti della somministrazione dell'ACE-inibitore (perindopril) a lungo termine dopo IMA con funzione ventricolare sinistra preservata nella popolazione anziana. Pur rimanendo chiara, infatti, anche per i pazienti anziani (età

≥ 65 anni) l'indicazione a terapia con ACE-inibitori a lungo termine dopo IMA in presenza di marcata disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, le evidenze in questo sottogruppo di pazienti sono in generale limitate (Fig. 2). Nella maggior parte degli studi sugli ACE-inibitori nell'insufficienza cardiaca o nell'infarto l'età media dei pazienti arruolati risultava < 65 anni, fatta eccezione per pochi di questi (CONSENSUS I, AIRE)^{4,10}, in cui però si consideravano pazienti con severa disfunzione ventricolare. Nel caso di pazienti anziani postinfartuati senza significativa disfunzione ventricolare, invece, i dati disponibili sono scarsi²⁹, nonostante si tratti di una popolazione ad elevato rischio di morte e di scompenso cardiaco dopo l'evento infartuale^{30,31}. Nei trial di prevenzione HOPE, EUROPA e PEACE^{24,26,27} l'età media era rispettivamente di 66 ± 7 , 60 ± 9 e 64 ± 8 anni, ma con una percentuale di pazienti > 65 anni comunque limitata, rispettivamente del 55, 31 e 11% (quest'ultimo dato si riferisce agli ultrasessantacinquenni).

L'esplorazione dei pazienti anziani infartuati con funzione ventricolare conservata risulta quindi rilevante per varie ragioni, in primo luogo tenendo conto dell'età mediana dell'IMA. In base ai dati dello Studio sull'Epidemiologia e sull'Assorbimento di Risorse di Ischemia, Scompenso e Aritmie (EARISA), infatti, l'età mediana dell'IMA è pari a 65 anni (tenendo conto dei ricoveri per IMA in strutture cardiologiche) o di 4-5 anni superiore (considerando i ricoveri per IMA in reparti di medicina interna, che rappresentano il 40% circa dei ricoveri per IMA)³². Questi dati sono stati confermati da studi americani^{33,34} che documentano una recente progressiva crescita dell'età mediana dei pazienti colpiti da IMA, fino a raggiungere i 68-69 anni all'inizio degli anni 2000.

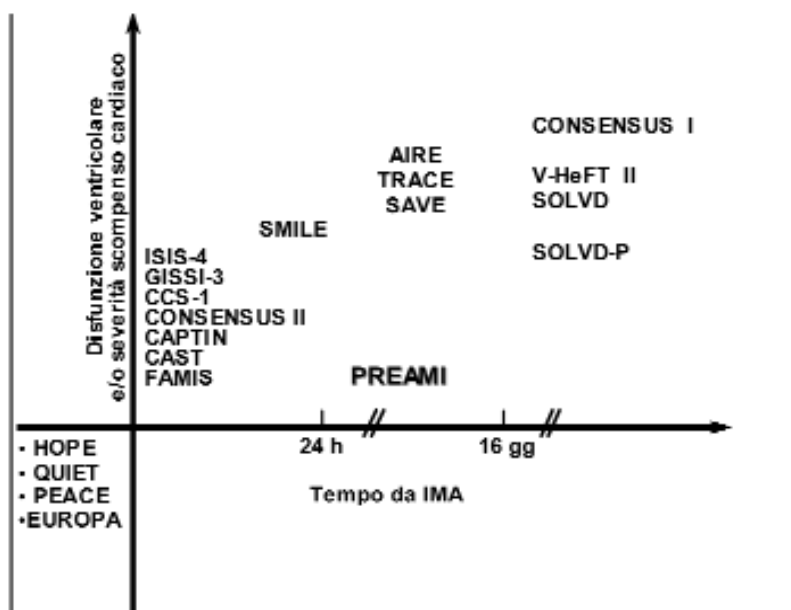


Figura 1. Trial sugli inibitori di conversione dell'angiotensina nello scompenso cardiaco, nell'infarto miocardico acuto (IMA) e nella prevenzione, in funzione del grado di disfunzione ventricolare sinistra e/o della severità dello scompenso cardiaco e della distanza temporale rispetto all'evento acuto infartuale della popolazione in studio.

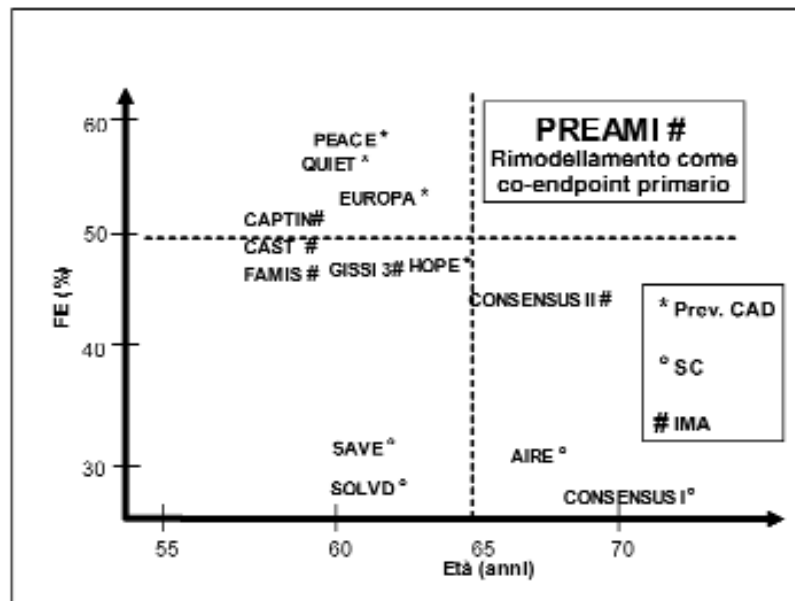


Figura 2. Trial sugli inibitori di conversione dell'angiotensina nello scompenso cardiaco (SC), nell'infarto miocardico acuto (IMA) e nella prevenzione in funzione della frazione di eiezione (FE) e dell'età della popolazione in studio. * trial nella prevenzione della coronaropatia (CAD); ° trial nello SC; # trial nell'IMA.

In secondo luogo, studi di popolazione documentano che l'età mediana dei pazienti con scompenso cardiaco, la cui eziologia più frequente è quella ischemica, sia > 70 anni³⁵.

L'importanza di approfondire le conoscenze sul ruolo degli ACE-inibitori nella popolazione anziana con IMA deriva, inoltre, dalle seguenti considerazioni:

- il progressivo invecchiamento della popolazione generale;

- l'aumento della prevalenza e dell'incidenza di scompenso cardiaco nell'anziano dopo IMA, nonostante la presenza in una significativa proporzione di casi (circa il 40%) di una funzione sistolica ventricolare sinistra conservata^{35,36};

- il maggior rischio di mortalità e morbilità dei pazienti anziani rispetto a quelli giovani dopo IMA, sia in assoluto che secondariamente al fatto che spesso gli anziani vengono meno trattati nella fase acuta dell'infarto con trombolitici e betabloccanti, a causa degli effetti collaterali, e che la rivascolarizzazione miocardica farmacologica e/o meccanica non riduce l'effetto negativo correlato all'età^{34,37};

- il rimodellamento ventricolare sembra più frequente nell'anziano rispetto ai più giovani, anche nel caso di infarti di piccole dimensioni, come documentato nello studio GISSI-3³⁸.

Un'altra peculiarità del PREAMI è quella di avere considerato il rimodellamento ventricolare sinistro come co-endpoint primario, in quanto mancavano, prima del disegno di questo studio, dati sull'effetto sul rimodellamento della terapia a lungo termine con ACE-inibitore negli anziani con funzione ventricolare sinistra normale.

In base ai dati disponibili, gli ACE-inibitori hanno dimostrato di prevenire in modo significativo il rimo-

dellamento in pazienti relativamente giovani con IMA e disfunzione ventricolare sinistra nel primo anno da IMA e quest'ultimo effetto si associa a un miglioramento prognostico (SAVE)^{8,39}, dimostrando modici effetti sul rimodellamento quando somministrati a breve termine in pazienti relativamente giovani e non selezionati (GISSI-3)^{11,40,41}. Per quanto riguarda nello specifico lo studio SAVE, i predittori di eventi cardiovascolari maggiori e/o di dilatazione ventricolare sinistra sono risultati l'età, il pregresso IMA, la presenza di angina e/o scompenso, la presenza di ridotta FE e/o di dilatazione e la dimensione dell'IMA. Per quanto concerne il trial GISSI-3, nel sottostudio ecocardiografico⁴¹ è stato valutato periodicamente con ecocardiografia un sottogruppo di pazienti (614 su 19 394), non incorsi in eventi avversi cardiovascolari nei 6 mesi successivi all'inclusione nello studio, con lo scopo di analizzare l'andamento temporale, l'entità e il profilo del processo di rimodellamento nell'era trombolitica. La maggior parte di questi pazienti era stato, infatti, sottoposto a trombolisi (72%). L'età media era 59 anni (solo il 22.6% > 70 anni). In questa popolazione relativamente giovane a basso rischio, nonostante una graduale riduzione dell'estensione dell'asinergia regionale, si è documentato nel tempo una progressivo aumento della volumetria del ventricolo sinistro in assenza di significative variazioni di FE. Sono stati identificati vari sottogruppi in base all'occorrenza o meno di vari gradi di rimodellamento ventricolare precoce (in predimissione) o tardivo (a 6 settimane); le variabili predittive di rimodellamento sono risultate: presenza di piccolo volume diastolico, elevato grado di asinergia regionale (> 31) e presenza di insufficienza mitralica clinicamente rilevante. La dilatazione ventricolare precoce (intraospe-

daliera) non è risultata predittiva di ulteriore rimodellamento tardivo e non si associa a significative riduzioni di FE nel tempo, che invece caratterizza il rimodellamento a distanza.

Lo studio degli effetti degli ACE-inibitori sul rimodellamento nella popolazione PREAMI appare quindi rilevante, oltre che da un punto di vista clinico, per approfondire la conoscenza della fisiopatologia del processo di rimodellamento su una popolazione anziana sottoposta ad ACE-inibizione prolungata.

Il fatto che la terapia dell'IMA sia cambiata recentemente e possa in prospettiva cambiare ulteriormente, differenziandosi da quella praticata nei pazienti PREAMI, non è rilevante poiché sono stati volutamente arruolati pazienti non in fase acuta, ma a valle dei trattamenti impiegati nella fase acuta, a pazienti stabilizzati. D'altra parte l'efficacia crescente della terapia dell'IMA determina una migliore preservazione del miocardio e della sua funzione. Quindi, con il passare del tempo e l'implementazione delle terapie più appropriate ed efficaci i postinfartuati dovrebbero essere sempre più simili ai pazienti PREAMI.

Disegno dello studio

Lo scopo principale dello studio PREAMI, il cui disegno è stato pianificato nel 1999-2000⁸, è stato quello di testare l'ipotesi che il trattamento della durata di 1 anno con ACE-inibitore (perindopril, 8 mg/die) in pazienti anziani (età ≥ 65 anni) con IMA e funzione ventricolare preservata (FE $\geq 40\%$) contrasti il processo di rimodellamento ventricolare sinistro e riduca l'incidenza di scompenso cardiaco e la mortalità.

PREAMI è uno studio clinico randomizzato verso placebo, in doppio cieco, multicentrico, che ha coinvolto 109 centri in cinque paesi europei (Italia, Grecia, Spagna, Romania e Ungheria), arruolando un totale di 1252 pazienti.

Il trial prevedeva le seguenti fasi (Fig. 3):

- fase di screening: entro 20 giorni dall'ospedalizzazione per IMA (tempo medio all'arruolamento 11 ± 4 giorni), consiste in due valutazioni clinico-strumentali (visita di screening e visita di inclusione), in cui sono stati selezionati i pazienti con età ≥ 65 anni e funzione sistolica ventricolare sinistra preservata (FE $\geq 40\%$) che soddisfacevano i criteri di eleggibilità all'arruolamento nello studio; il trattamento durante tale fase era quello previsto per l'IMA, inclusa la terapia con ACE-inibitori;
- randomizzazione: dopo un giorno di wash-out da ACE-inibitori i pazienti venivano randomizzati (in doppio cieco) a terapia con perindopril (4 mg/die per il primo mese, 8 mg/die per gli 11 mesi successivi) o a placebo;
- fase di studio: della durata di 12 mesi, prevedeva 5 visite cliniche eseguite a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi dalla randomizzazione in cui venivano valutati gli obiettivi dello studio; l'esame ecocardiografico veniva eseguito a 6 e 12 mesi.

Popolazione. Nel trial sono stati arruolati 1252 pazienti di entrambi i sessi, di età ≥ 65 anni, con documentato IMA e funzione sistolica ventricolare sinistra, valutata con ecocardiografia, conservata (FE $\geq 40\%$).

I criteri considerati per la diagnosi di IMA sono stati i seguenti: dolore tipico di durata ≥ 20 min associato a modificazioni elettrocardiografiche (sopra- o sottosli-

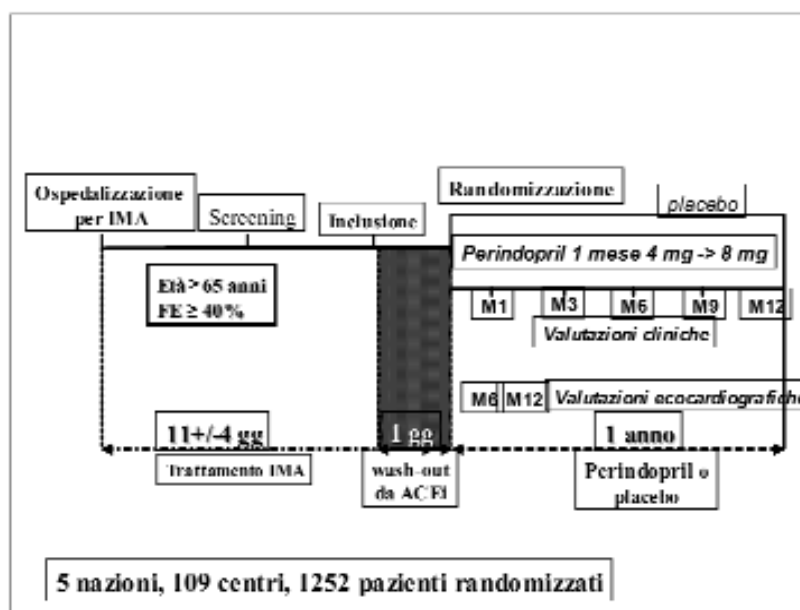


Figura 3. Disegno dello studio PREAMI. ACEi = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; FE = frazione di eiezione; gg = giorni; IMA = infarto miocardico acuto; M = mese/i.

vellamento del tratto ST ≥ 1 mm in una o più derivazioni periferiche oppure ≥ 2 mm in una o più derivazioni precordiali) e a movimento enzimatico (aumento di almeno 2 volte dei livelli di creatinfosfochinasi).

I criteri di inclusione e di esclusione dallo studio sono riportati nella tabella I.

Obiettivi. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'effetto del trattamento di 12 mesi con perindopril verso placebo nella popolazione anziana, infartuata, con funzione ventricolare sinistra conservata. Gli endpoint sono riportati nella tabella II. L'endpoint primario è di tipo "combinato" ed include (in ordine gerarchico): mortalità totale, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, rimodellamento ventricolare. Gli endpoint secondari comprendono, oltre a quelli primari considerati separatamente, l'aumento del volume telediastolico del ventricolo sinistro (considerato come variabile di tipo quantitativo), la mortalità cardiovascolare, l'ospedalizzazione per reinfarto o angina pectoris, l'incidenza di rivascolarizzazione miocardica chirurgica o percutanea.

Tabella I. Criteri di inclusione e di esclusione dello studio PREAMI.

<p>Criteri di inclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> IMA documentato Età ≥ 65 anni; FE $\geq 40\%$ Buona qualità finestra acustica apicale (4 e 2 camere del ventricolo sinistro) <p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> Controindicazione relativa all'uso di ACE-inibitori Indicazione a coronarografia urgente e/o a rivascolarizzazione miocardica urgente mediante bypass aortocoronarico o angioplastica coronarica Scompenso cardiaco severo (classe NYHA IV e/o necessità di supporto inotropo) Ipotensione arteriosa severa (PAS ≤ 100 mmHg) e persistente (> 1 ora) Stenosi bilaterale delle arterie renali IMA postoperatorio o post-traumatico Valvulopatia (di grado > lieve) Cardiopatia congenita Cardiomiopatia ipertrofica Miocardite Disfunzione epatica (rialzo GOT e GPT > 3 volte il limite superiore di normalità) Disfunzione renale (creatininemia > 2 mg/dl [o 177 μmol/l] e/o proteinuria > 500 mg/24 ore) Anemia (emoglobulinemia < 10 g/dl [o 6 mmol/l]) Patologie psichiatriche, storia di abuso di droghe o di alcool Malattie croniche concomitanti che possano interferire con la valutazione del trattamento (specie se l'aspettativa di vita è < 1 anno) Ipersensibilità nota o sospetta al perindopril Partecipazione ad altri studi farmacologici nei 2 mesi precedenti Rifiuto o incapacità a fornire consenso informato

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; FE = frazione di eiezione; GOT = transaminasi glutammico-ossalacetica; GPT = transaminasi glutammico-piruvica; IMA = infarto miocardico acuto; PAS = pressione arteriosa sistolica.

Tabella II. Endpoint dello studio PREAMI.

<p>Endpoint primario (composito, in ordine gerarchico)</p> <ul style="list-style-type: none"> Morte per ogni causa Ospedalizzazione per scompenso cardiaco Rimodellamento ventricolare sinistro (aumento del VTDVS $\geq 8\%$) <p>Endpoint secondari</p> <ul style="list-style-type: none"> Endpoint primari considerati separatamente Aumento del VTDVS (come variabile quantitativa) Morte per cause cardiovascolari, ospedalizzazione per reinfarto o angina, incidenza di rivascolarizzazione miocardica chirurgica o percutanea

VTDVS = volume telediastolico ventricolare sinistro.

Una delle peculiarità dello studio PREAMI è che il rimodellamento ventricolare è stato considerato come co-endpoint primario insieme all'occorrenza di eventi clinici quali la morte e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, assumendo il rimodellamento stesso a punto centrale nell'evoluzione verso lo scompenso cardiaco. La valutazione della struttura e funzione del ventricolo sinistro è stata eseguita mediante ecocardiografia bidimensionale. La presenza di rimodellamento ventricolare è stata definita come un aumento del volume telediastolico ventricolare sinistro $\geq 8\%$. Questo cut-off è stato scelto considerando come riferimento i dati della letteratura riguardanti il sottostudio ecocardiografico del protocollo GISSI-3, in cui 6045 pazienti trattati con ACE-inibitore (lisinopril) nelle 6 settimane successive a IMA hanno mostrato a 6 mesi un incremento medio del volume telediastolico ventricolare sinistro dell'1.8%. Nel PREAMI è stato assunto come indicativo di rimodellamento ventricolare sinistro un incremento del volume telediastolico ventricolare sinistro a 12 mesi dall'arruolamento pari al doppio di tale limite (4%), considerando in aggiunta il 4% stimato per la variabilità media di misura ecocardiografica del volume telediastolico ventricolare sinistro stesso (la variabilità attuale è risultata inferiore, pari al 2%). Si è così definito il rimodellamento ventricolare sinistro come un aumento del volume telediastolico ventricolare sinistro di almeno l'8%.

Il monitoraggio elettrocardiografico secondo Holter è stato eseguito allo scopo di analizzare la variabilità della frequenza cardiaca, gli eventi aritmici, le modificazioni del tratto ST e l'intervallo QT.

Organizzazione dello studio. Lo studio è stato condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki, gli standard europei di *Good Clinical Practice* e le regolamentazioni per i trial clinici stabilite a livello nazionale. Il protocollo e la modulistica relativa alla documentazione dei pazienti arruolati e al consenso informato sono stati approvati dal Comitato Etico del Centro Investigatore di Coordinamento e quindi dai Comitati Etici di ogni centro coinvolto. Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato scritto prima dell'inclusione nello studio.

Lo studio è stato coordinato dalla Clinical Research Unit della Fondazione Salvatore Maugeri di Gussago (BS). Tre comitati (Steering, Safety e Statistical Committee) hanno controllato e garantito che le procedure dello studio fossero seguite correttamente dal punto di vista scientifico, etico e di regolamentazione.

Lo studio ha previsto la lettura centralizzata degli esami strumentali (ecocardiogramma ed elettrocardiogramma secondo Holter) in *Core Lab* dedicati.

La procedura di randomizzazione è stata eseguita centralmente.

Il monitoraggio dei centri partecipanti allo studio è stato eseguito in Italia dall'Organizzazione Servizi in Medicina (OSM, Roma) e da monitor locali negli altri stati (Spagna, Grecia, Romania e Ungheria).

Il progetto è stato sostenuto dal punto di vista finanziario da IFB Stroder (Firenze). L'analisi dei dati e l'interpretazione e la pubblicazione dei risultati sono stati condotti indipendentemente dal finanziatore.

Analisi statistica. Data l'assenza in letteratura di dati di riferimento circa l'occorrenza di eventi in pazienti con caratteristiche simili a quelle della popolazione PREAMI in termini di età (≥ 65 anni), funzione cardiaca (FE $\geq 40\%$), durata del follow-up (12 mesi) ed endpoint primario combinato, la numerosità del campione è stata definita *a priori* in base ai dati ottenuti sulla larga popolazione arruolata nello studio GISSI-3¹¹, nel quale la proporzione di pazienti con età > 70 anni era del 27% e la valutazione ecocardiografica era stata eseguita in 8606 pazienti in pre-dimissione e in 6405 pazienti vivi a 6 mesi⁴⁰. Sono state quindi considerate le curve di mortalità, ospedalizzazione e rimodellamento riguardanti i pazienti > 65 anni, le quali sono state proiettate in modo "conservativo" nella popolazione PREAMI, ottenendo i seguenti valori attesi di incidenza: 6% per la mortalità ad 1 anno, 14.3% per l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (assumendo un 10% in più rispetto ai valori derivati a 6 mesi dal trial GISSI-3) e 29.5% per il rimodellamento (con o senza ospedalizzazione, assumendo un 10% in più rispetto i valori a 6 mesi), con il 20% di rimodellamento associato ad ospedalizzazione.

In base all'approccio di Freedman⁴², si è stimato che, per evidenziare una riduzione relativa del rischio di verificarsi dell'endpoint primario a 1 anno (test a una coda), con un potere statistico del 90% e un livello di significatività del 5%, fosse necessario un campione di 836 pazienti. Considerando che nello studio GISSI-3 il 25% dei pazienti è risultato perso al follow-up o non analizzabile dal punto di vista ecocardiografico^{11,40}, si è stimato che la numerosità necessaria per lo studio PREAMI fosse di almeno 1100 pazienti.

Lo studio è stato analizzato secondo il principio dell'*intention-to-treat* per quanto riguarda l'analisi principale; oltre all'analisi principale è stata disegnata un'analisi di "efficacia". L'analisi dell'endpoint primario combinato (morte + ospedalizzazione per scompenso

cardiaco + aumento del volume telediastolico ventricolare sinistro) è stata condotta secondo l'approccio di Moye (come nello studio SAVE⁸), ovvero assegnando un punteggio ad ogni evento dell'endpoint primario (in ordine gerarchico), al verificarsi o meno dell'evento e al tempo trascorso dalla randomizzazione all'evento o all'ultimo follow-up, se l'evento non si verifica. Tali punteggi vengono confrontati secondo il test di Wilcoxon, mentre la sopravvivenza libera da eventi è stimata secondo Kaplan-Meier⁴³ e il confronto tra i due gruppi di trattamento si basa sul log-rank test⁴⁴. Per valutare l'effetto del trattamento corretto per i diversi fattori di confondimento o fattori prognostici e per valutare l'effetto di questi fattori sulla prognosi è stato utilizzato il modello di regressione di Cox⁴⁵. Le variabili indipendenti considerate per l'analisi multivariata sono sia quelle identificabili al momento dell'arruolamento sia quelle che presentano una natura tempo-dipendente. In particolare, l'analisi multivariata tiene conto dell'effetto del trattamento in relazione alle seguenti variabili: sesso, età (pazienti più anziani con età > 70 anni), storia di pregresso IMA e/o di ipertensione arteriosa, sede dell'IMA, presenza di fattori di rischio noti. Nell'analisi multivariata vengono anche considerati indicatori correlati all'effetto dei singoli centri (in termini di trattamento). I parametri ecocardiografici ed elettrocardiografici Holter sono analizzati in base alla varianza per misure ripetute (ANOVA)⁴⁶.

Per verificare l'impatto delle variazioni delle terapie concomitanti sui gruppi di trattamento viene utilizzata la procedura generalizzata Mantel-Haenszel⁴⁷. I test statistici sono a due code, considerando un livello di significatività del 5%.

Trattamento. Lo schema di trattamento con perindopril o placebo prevedeva la somministrazione di 2 mg il primo giorno, di 4 mg/die il primo mese e di 8 mg/die per i restanti 11 mesi. In caso di intolleranza, definita in base al giudizio clinico, la dose poteva essere ridotta a 4 mg/die. Nel periodo tra l'IMA e la randomizzazione, il trattamento con ACE-inibitore era raccomandato, ma non obbligatorio. Durante il periodo di trattamento randomizzato non era consentito il trattamento con ACE-inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, alfabloccanti, farmaci inotropi (ad eccezione della digitale) e inibitori delle fosfodiesterasi, fatta eccezione per le situazioni acute richiedenti tali terapie.

Tempi e modi di valutazione. *Valutazione clinica.* L'anamnesi è stata raccolta al momento dello screening. Nella fase di selezione e, dopo la randomizzazione, durante le visite programmate del periodo di trattamento (a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi) venivano valutati: l'esame obiettivo, la classe funzionale NYHA, il peso corporeo, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. Ad ogni visita venivano inoltre raccolte informazioni circa la terapia concomitante e venivano valutate la compliance al trattamento e l'occorrenza di eventi avversi.

Elettrocardiografia. Un elettrocardiogramma a 12 derivazioni della fase acuta dell'infarto veniva raccolto durante la prima visita della fase di selezione e spedito al *Core Lab* per la valutazione centralizzata di: sede e estensione dell'IMA, eventuale presenza di disturbi della conduzione intraventricolare, analisi del ritmo e, nel tempo, persistenza di sopra- o sottoslivellamento del tratto ST. L'elettrocardiogramma veniva inoltre registrato alla fine del periodo di screening e a 6 e 12 mesi dalla randomizzazione, con valutazione dell'intervallo QT.

Ecocardiografia. La valutazione ecocardiografica completa bidimensionale e Doppler per lo studio della funzione sistolica e di quella diastolica del ventricolo sinistro veniva effettuata prima della randomizzazione e quindi a 6 e 12 mesi dalla randomizzazione. L'ecocardiogramma eseguito allo screening veniva analizzato in prima istanza dai singoli centri, al fine di selezionare i pazienti in base alla FE prima della randomizzazione. Ogni esame ecocardiografico veniva registrato su videocassetta VHS e quindi analizzato in modo centralizzato presso l'*Echo Core Lab* di riferimento, utilizzando una tecnica computerizzata con un software dedicato (TomTec, Freeland System, Broomfield, CO, USA).

L'esplorazione ecocardiografica includeva la registrazione di almeno cinque cicli successivi per:

- proiezione parasternale asse lungo e asse corto (a livello dei muscoli papillari) e proiezione apicale 4 e 2 camere del ventricolo sinistro per lo studio della funzione globale e regionale del ventricolo sinistro;
- proiezione apicale, focalizzata sul ventricolo destro, per la valutazione della funzione ventricolare destra mediante *tricuspidal annular plane systolic excursion*;
- tracciato color Doppler per la valutazione dell'insufficienza mitralica;
- tracciato Doppler pulsato transmitralico (proiezione apicale 4 o 2 camere, volume campione posizionato in corrispondenza del punto di apertura/coaptazione dei lembi mitralici, velocità di registrazione 50 mm/s) per lo studio del riempimento ventricolare sinistro.

Sono stati analizzati i seguenti parametri: volume telediastolico ventricolare sinistro (ml), volume telesistolico ventricolare sinistro (ml), FE stimata utilizzando il metodo di Simpson modificato biplano, dalla 4 e dalla 2 camere (come raccomandato dall'American Society of Echocardiography⁴⁸).

Per la valutazione della funzione ventricolare sinistra regionale, è stato considerato il modello del ventricolo sinistro a 16 segmenti (come raccomandato dall'American Society of Echocardiography), assegnando ad ogni segmento un punteggio in base alla presenza o meno di alterazioni della cinesi (1 = normale, 2 = ipocinesia, 3 = acinesia, 4 = discinesia, 5 = segmento aneurismatico). L'estensione dell'asinergia è stata calcolata come percentuale di segmenti con punteggio ≥ 3 .

Il Doppler pulsato del tratto di afflusso ventricolare sinistro è stato registrato allo scopo di ottenere i se-

guenti parametri: velocità di picco dell'onda di riempimento precoce (onda E, m/s) e tardivo (onda A, m/s), tempo di decelerazione (ms), rapporto E/A.

Sono stati infine valutati presenza e grado di insufficienza mitralica ed eventuale presenza di trombi nelle camere cardiache.

Monitoraggio elettrocardiografico nelle 24 ore. Lo studio ha previsto il monitoraggio elettrocardiografico secondo Holter in tre tempi (al momento dello screening prima della randomizzazione, a 6 e a 12 mesi), con lettura centralizzata delle registrazioni tramite sistema automatizzato (Synetec/Elatec, ELA Medical, Milano).

L'analisi ha previsto la valutazione del ritmo cardiaco, di eventuali disturbi di conduzione e modificazioni del tratto ST e della variabilità della frequenza cardiaca a breve termine (durante i primi 10-20 min di registrazione a riposo, in clinostatismo); sono state poi previste le analisi della variabilità della frequenza cardiaca nelle 24 ore (nel dominio del tempo e della frequenza, secondo le definizioni e le modalità standard)⁴⁹⁻⁵².

Valutazione di sicurezza. Il monitoraggio tramite test di laboratorio standard (emocromo, routine ematochimica) è stato programmato al momento dello screening, a 6 e a 12 mesi al fine di cogliere la presenza di eventuali modificazioni clinicamente rilevanti che possano, se persistenti, costituire un evento avverso. Ogni evento avverso "serio", correlato o meno al trattamento in studio, e ogni evento avverso "inatteso" correlato al trattamento è stato comunicato dagli investigatori allo sponsor entro breve (2 giorni) e quindi al Comitato per la Safety e agli altri investigatori. Gli eventi avversi "non seri" sono stati registrati secondo le procedure standard previste dagli studi clinici.

Riassunto

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) riducono mortalità e morbilità nei pazienti con scompenso cardiaco e/o disfunzione ventricolare sinistra (come terapia a lungo termine) e in quelli con infarto miocardico acuto (IMA), specie in presenza di scompenso cardiaco e/o di disfunzione ventricolare sinistra (come terapia a breve termine). Possiedono inoltre un ruolo preventivo nei pazienti coronaropatici e/o ad alto rischio cardiovascolare. I dati sul ruolo degli ACE-inibitori negli anziani con IMA e funzione ventricolare sinistra conservata sono scarsi, ma appaiono rilevanti in considerazione dell'età mediana dei pazienti con IMA e scompenso cardiaco, dell'elevato rischio nei pazienti anziani di morte, scompenso cardiaco e rimodellamento ventricolare sinistro dopo IMA e, infine, del progressivo invecchiamento della popolazione. Lo studio multicentrico e multinazionale (coinvolgente 109 centri in cinque paesi europei), in doppio cieco, randomizzato verso placebo, in parallelo

PREAMI (Perindopril and Remodelling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction) ha valutato gli effetti del trattamento con l'ACE-inibitore perindopril nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) con IMA e funzione ventricolare sinistra conservata o solo lievemente ridotta (frazione di eiezione $\geq 40\%$). L'endpoint primario combinato era morte, ospedalizzazione per scompenso cardiaco e rimodellamento ventricolare sinistro (valutato come aumento del volume telediastolico ventricolare sinistro $\geq 8\%$). Gli endpoint secondari includevano gli endpoint primari considerati separatamente, la morte per cause cardiovascolari, l'ospedalizzazione per reinfarto o angina e l'incidenza di rivascolarizzazione miocardica chirurgica o percutanea. Lo studio ha arruolato 1252 pazienti di età media pari a 73 anni con IMA, trattato secondo le modalità usuali raccomandate (antitrombotici, betabloccanti, ACE-inibitori). A distanza di 11 ± 4 giorni dall'infarto, i pazienti sono stati randomizzati a terapia con perindopril (4 mg/die per il primo mese e 8 mg/die per i restanti 11 mesi) o placebo, in aggiunta alla terapia convenzionale raccomandata. Il trial prevedeva periodiche valutazioni cliniche comprensive, in tempi prestabiliti, di ecocardiogramma (per lo studio del rimodellamento ventricolare sinistro), di monitoraggio elettrocardiografico secondo Holter (per la valutazione aritmica e della variabilità della frequenza cardiaca) e di esami bioumorali (per la valutazione della sicurezza). L'aggiornamento del rationale, l'analisi delle peculiarità e la descrizione del disegno dello studio PREAMI sono gli obiettivi del testo.

Parole chiave: ACE-inibitori; Anziani; Infarto miocardico; Perindopril; Rimodellamento ventricolare sinistro.

Bibliografia

1. Braunwald E. ACE-inhibitors - a cornerstone of the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 351-3.
2. Unger T, Gohlke P. Converting enzyme inhibitors in cardiovascular therapy: current status and future potential. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 146-58.
3. Hurst M, Jarvis B. Perindopril: an updated review of its use in hypertension. *Drugs* 2001; 61: 867-96.
4. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
5. Ziesche S, Cobb FR, Cohn JN, Johnson G, Tristani F. Hydralazine and isosorbide dinitrate combination improves exercise tolerance in heart failure. Results from V-HeFT I and V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (Suppl): VI56-VI64.
6. 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.
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. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, 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. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
9. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
10. 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.
11. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'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.
12. 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.
13. 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.
14. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, Bignamini A, Magnani B, Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. *Am J Hypertens* 1999; 12: 665-72.
15. de Kam PJ, Voors AA, van den Berg MP, et al. Effect of very early angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular dilation after myocardial infarction in patients receiving thrombolysis: results of a meta-analysis of 845 patients. FAMIS, CAPTIN and CATS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2047-53.
16. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on management of acute myocardial infarction). *Circulation* 1999; 100: 1016-30.
17. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation* 2004; 110: 588-636.
18. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
19. Remme WJ, Bartels GL. Anti-ischaemic effects of converting enzyme inhibitors: underlying mechanisms and future prospects. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl I): 87-95.
20. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 3115-22.

21. Drexler H, Kurz S, Jeserich M, Munzel T, Hornig B. Effect of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 13E-18E.
22. Bartels GL, van den Heuvel FM, van Veldhuisen DJ, van der Ent M, Remme WJ. Acute anti-ischemic effects of perindoprilat in men with coronary artery disease and their relation with left ventricular function. *Am J Cardiol* 1999; 83: 332-6.
23. Zeitz CJ, Campbell J, Pelle MA, Ninio DM, Horowitz JD. Perindoprilat improves coronary vasodilator reserve during induction of myocardial ischemia. (abstr) *Circulation* 1998; 98: I-2566.
24. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
25. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al, for the QUIET Study Group. 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: 1058-63.
26. Fox KM, for 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, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
27. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al, for the PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
28. PREAMI: Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction: study rationale and design. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14: 671-9.
29. Pitt B. ACE inhibitor use in elderly patients with systolic left ventricular dysfunction: problems and opportunities. *Br J Clin Pract Suppl* 1996; 84: 11-6.
30. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
31. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, et al. Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarction treated with thrombolysis. The Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2). *N Engl J Med* 1993; 329: 1442-8.
32. Schweiger C, De Vita C, Langiano T. EARISA: Studio sull'Epidemiologia e sull'Assorbimento di Risorse di Ischemia, Scompenso e Aritmie. *G Ital Cardiol* 1997; 27 (Suppl 2): 1-54.
33. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2056-63.
34. Tran CT, Laupacis A, Mamdani MM, Tu JV. Effect of age on the use of evidence-based therapies for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 834-41.
35. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community. A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-9.
36. Diller PM, Smucker DR, David B, Graham RJ. Congestive heart failure due to diastolic or systolic dysfunction. Frequency and patient characteristics in an ambulatory setting. *Arch Fam Med* 1999; 8: 414-20.
37. Holmes DR Jr, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 412-9.
38. Latini R, Nicolosi GL, Maggioni AP, Franzosi MG, Barlera S, Masson S, on behalf of the GISSI-3 Investigators. The beneficial effect of lisinopril on left ventricular remodeling after a first myocardial infarction is modulated by age. The GISSI-3 Echo Database. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (Suppl A): 281A.
39. St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, et al. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation* 1997; 96: 3294-9.
40. Nicolosi GL, Latini R, Marino P, et al. The prognostic value of pre-discharge quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Eur Heart J* 1996; 17: 1646-56.
41. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, et al. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. *Am Heart J* 2001; 141: 131-8.
42. Freedman LS. Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test. *Stat Med* 1982; 1: 121-9.
43. Kaplan ES, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
44. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II: Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.
45. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc (B)* 1972; 34: 187-220.
46. Morrison DF. Multivariate statistical methods. New York, NY: McGraw-Hill, 1976.
47. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22: 719-48.
48. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
49. Maestri R, Pinna GD. POLYAN: a computer program for polyparametric analysis of cardio-respiratory variability signals. *Comput Methods Programs Biomed* 1998; 56: 37-48.
50. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
51. Pinna GD, Maestri R, Di Cesare A. Application of time series spectral analysis theory: analysis of cardiovascular variability signals. *Med Biol Eng Comput* 1996; 34: 142-8.
52. Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A, Courville J, Schwartz PJ. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *Eur Heart J* 1997; 18: 1000-6.