

I Farmaci "salva cuore"

Gaetano D'Ambrosio *Medico generale; Area Cardiovascolare, SIMG*

Per i più importanti fattori di rischio (FR) cardiovascolare (CV) modificabili (ipertensione, diabete, ipercolesterolemia) disponiamo di farmaci efficaci e ben tollerati capaci di correggere e talora normalizzare il parametro biologico correlato al rischio: questo non significa però dover subito e sempre somministrare quel farmaco a tutti i pazienti in cui il parametro risulti alterato. Obiettivo ultimo di una strategia di prevenzione in ambito CV è di ridurre la mortalità, senza compromettere la qualità della vita, ma un farmaco pur capace di ridurre la colesterolemia o l'aggregabilità piastrinica non necessariamente è in grado di raggiungere questo obiettivo se somministrato a pazienti nei quali il beneficio teoricamente possibile viene contrastato da effetti contrari.

Un uso corretto dei farmaci a scopo preventivo deve basarsi su studi di intervento, randomizzati e controllati, specificamente disegnati per evidenziarne l'efficacia, stimarne l'impatto sulla popolazione trattata, valutarne la tollerabilità e i costi sociali. Inoltre, rispetto all'uso terapeutico, è necessario trattare un numero relativamente elevato di persone per ottenere un beneficio in una esigua minoranza. Per esempio, lo studio WOSCOPS ha dimostrato che su 45 pazienti trattati con pravastatina per 5 anni, solo 1 se ne avvantaggia in termini di eventi cardiovascolari (fatali e non fatali) evitati. Si impongono pertanto valutazioni relative al rapporto tra il beneficio atteso e i costi dell'intervento in termini economici e di esposizione a possibili effetti collaterali.

Allo stato attuale, solo per alcuni farmaci disponiamo dell'evidenza scientifica che ne giustifica l'uso sistematico nella prevenzione cardiovascolare, ma la situazione è in continua evoluzione (tab. 1).

Trattamento antidiabetico

Gli studi epidemiologici prospettici su grandi coorti di pazienti diabetici hanno dimostrato che il grado di iperglicemia è correlato con l'entità del rischio cardiovascolare, ma a tutt'oggi non c'è prova definitiva che un controllo ottimale del metabolismo glucidico ottenuto con dieta e farmaci riduca in pari misura il rischio cardiovascolare. Lo studio UKPDS 1 ha mostrato che un controllo più stretto della glicemia determina una significativa riduzione delle complicanze microvascolari ma non ha documentato una riduzione della mortalità e delle complicanze macrovascolari; lo studio ha dimostrato che un trattamento intensivo con antidiabetici orali o insulina non determina comunque effetti cardiovascolari negativi. È dunque consigliabile, in tutti i pazienti diabetici, ottenere il miglior

controllo metabolico possibile 2.

Trattamento antiipertensivo

Prevenzione primaria. Diversi trial clinici condotti con vari farmaci ipotensivi hanno dimostrato che è possibile ridurre il rischio cardiovascolare connesso a ipertensione arteriosa (eventi cerebrovascolari e cardiopatia ischemica) e tutte le classi di farmaci ipotensivi sono considerate utilizzabili (linee guida OMS 3, linee guida europee 4). La decisione di trattare con farmaci un paziente iperteso è legata al rischio cardiovascolare globale, ai livelli di pressione arteriosa, all'eventuale danno degli organi bersaglio (Fig. 1). L'obiettivo del trattamento è in genere fissato al di sotto di 140/90 mmHg ma anche meno in particolari condizioni cliniche 3 (Fig. 3).

Prevenzione secondaria. Nei pazienti con coronaropatia i valori di pressione arteriosa devono essere tenuti ben al di sotto di 140/90 mmHg. Nei pazienti con angina si preferiscono i beta-bloccanti o i calcio antagonisti a lunga durata di azione o entrambi in associazione. Nei pazienti con pregresso infarto del miocardio la somministrazione di beta-bloccanti riduce la probabilità di recidiva. Gli Ace-inibitori possono anche essere utilizzati nei pazienti con disfunzione ventricolare.

Trattamento ipocolesterolemizzante

Prevenzione primaria. L'efficacia del trattamento ipocolesterolemizzante in prevenzione primaria è stato dimostrato, in termini di morbilità e mortalità, per vari farmaci, con più forti evidenze per le statine (Woscops 5). La decisione di iniziare un trattamento con farmaci ipocolesterolemizzanti è condizionata dal profilo di rischio cardiovascolare globale (Fig 3). Le linee guida europee 4 pongono l'obiettivo del trattamento a 190 mg/dl per il colesterolo totale e 115 mg/dl per il colesterolo LDL. L'unico studio in prevenzione primaria che abbia incluso pazienti di sesso femminile non ha dimostrato in modo inequivocabile l'efficacia delle statine nelle donne 6.

Prevenzione secondaria. L'efficacia del trattamento ipocolesterolemizzante con statine è ancora meglio documentata in prevenzione secondaria, in pazienti con colesterolemia elevata (SSSS 7) o poco elevata (Care 8) ed anche nelle donne.

Le linee guida europee pongono gli stessi obiettivi della prevenzione primaria ma impongono il trattamento farmacologico in tutti i casi in cui tali limiti siano superati, considerando per definizione ad alto rischio i pazienti che hanno già sperimentato un evento cardiovascolare (Fig. 3).

Le statine hanno dimostrato di determinare un risultato molto evidente sui principali endpoint: ictus, mortalità totale e cardiovascolare. Ciò ha spinto la ricerca a valutare la possibilità dell'esistenza di effetti aggiuntivi rispetto alla riduzione della sintesi endogena del colesterolo. L'ipotesi che si fa sempre più strada è che le statine agiscano tramite un meccanismo "stabilizzatore" della placca aterosclerotica, che sarebbe indipendente dall'effetto di riduzione dei livelli ematici di LDL. In effetti, il vantaggio sulla sopravvivenza che si ottiene con le statine si manifesta più precocemente dell'effetto sulla placca aterosclerotica (MAAS) 9. Inoltre, nello studio Woscops l'incidenza di eventi, nel gruppo di pazienti trattato con statina, è risultata inferiore rispetto a quella osservata nel gruppo placebo, a

parità di livelli di colesterolemia durante il trattamento.

Terapia antiaggregante

Prevenzione primaria. Numerosi trial (10, 11, 12, 13, 14) condotti su popolazioni con diversi profili di rischio cardiovascolare, utilizzando dosaggi compresi tra 75 e 325 mg (le dosi più elevate non appaiono più efficaci di quelle più basse), hanno dimostrato l'utilità della somministrazione di acido acetil-salicilico (ASA) in prevenzione primaria, ovvero in individui che non hanno subito alcun evento cardiovascolare. Il trattamento cronico con ASA, anche a basse dosi, è gravato da una incidenza piccola ma non trascurabile di effetti collaterali di tipo emorragico (principalmente ictus e sanguinamento gastrointestinale). D'altra parte, i benefici attesi (in termini di eventi evitati/pazienti trattati) sono tanto maggiori quanto più elevato è il profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti. Per questi motivi si ritiene che la somministrazione continuativa di basse dosi di ASA abbia un profilo rischio / beneficio accettabile e sia pertanto raccomandata in prevenzione primaria soltanto nei pazienti ad alto rischio e nei pazienti ipertesi trattati efficacemente (PA < 140/90 mmHg).

Prevenzione secondaria. Tra i pazienti ad alto rischio rientrano anche tutti i pazienti che hanno già subito un evento cardiovascolare (prevenzione secondaria) e per loro i benefici sono ben documentati da trial clinici randomizzati 15 che dimostrano una significativa riduzione della mortalità vascolare (reinfranto, stroke, morte) indotta dal trattamento. L'aspirina nella fase acuta dell'infarto miocardico assicura un beneficio certo e dovrebbe essere somministrata virtualmente a tutti i pazienti con sospetto infarto miocardico. La dose consigliata è di 160 mg. L'ASA fa parte dei farmaci che non dovrebbero mai mancare nella borsa del medico.

Beta-bloccanti

L'utilità della terapia beta-bloccante nel paziente con infarto del miocardio è ben documentata 16 con riduzione della mortalità per tutte le cause, dell'incidenza di morte improvvisa e di re-infarto; terapia particolarmente efficace nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o con tachiaritmie ventricolari o sopraventricolari. In assenza di controindicazioni, vanno somministrati a lungo termine in tutti i pazienti con pregresso infarto del miocardio, soprattutto se ad alto rischio.

Ace-inibitori

Esistono molti dati a sostegno dell'utilità del trattamento con ACE inibitori nei pazienti con pregresso infarto del miocardio in presenza di segni clinici di scompenso cardiaco o di documentata disfunzione sistolica del ventricolo sinistro 17, con riduzione della mortalità per tutte le cause e del rischio di progressione verso lo scompenso cardiaco. Il meccanismo d'azione è legato alla capacità di prevenire la dilatazione post-infartuale del ventricolo sinistro.

Negli ultimi anni è stata prospettata la possibilità che l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone svolga un ruolo importante nell'aumento del rischio di eventi cardiovascolari e che, conseguentemente, gli Ace-inibitori possano svolgere un ruolo di prevenzione cardiovascolare, indipendentemente dalla presenza di una disfunzione contrattile del ventricolo sinistro. Questa ipotesi deriva dall'osservazione che alcuni trial, condotti allo scopo di dimostrare la capacità degli Ace-

inibitori di evitare lo sviluppo o la progressione dello scompenso cardiaco, hanno evidenziato una riduzione dell'incidenza di nuovi eventi ischemici nei pazienti trattati.

Lo studio HOPE 18 ha dimostrato che il ramipril, alla dose di 10 mg/die, previene la comparsa di eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio (pazienti con coronaropatia, stroke, vasculopatia periferica o diabete più un altro fattore di rischio) senza documentata disfunzione ventricolare sinistra, aprendo quindi la strada all'uso più estensivo di questi farmaci in prevenzione secondaria e nei pazienti diabetici ad alto rischio. Ulteriori studi sono necessari per definire il ruolo degli Ace-inibitori in prevenzione primaria anche se si vanno accumulando evidenze a favore di un uso sempre più esteso di questi farmaci nei pazienti con malattia arteriosclerotica 19, 20.

Anticoagulanti

La terapia anticoagulante è raccomandata nei pazienti con infarto miocardico a rischio di eventi tromboembolici 21; infarto anteriore esteso, aneurisma e/o trombosi del ventricolo sinistro, tachiaritmie parossistiche, scompenso cardiaco cronico, pregressi eventi tromboembolici.

Acidi grassi polinsaturi (n3-PUFA)

Lo studio Gissi-prevenzione 22 ha dimostrato che la somministrazione di 1g/die per 3.5 anni di un preparato a base di acidi grassi polinsaturi in pazienti con infarto miocardico recente (< 3 mesi) è in grado di ridurre significativamente la mortalità totale e l'incidenza di infarto miocardico e ictus senza determinare effetti collaterali rilevanti (azione antiaterogena, antitrombotica e antiaritmica). Il loro possibile ruolo in prevenzione primaria non è stato finora studiato.

Antiossidanti (Vitamina E)

Studi clinici e sperimentali hanno suggerito l'ipotesi che la vitamina E possa rallentare la progressione del processo aterosclerotico opponendosi alla ossidazione del colesterolo LDL. Tuttavia i maggiori trial (PPP, SECURE, GISSI prevenzione) non hanno finora dimostrato un significativo impatto sull'incidenza di eventi clinici. Pertanto la somministrazione di vitamina E non è al momento raccomandata né in prevenzione primaria né in prevenzione secondaria.

Acido Folico e vitamine B6-B12

Il rischio di eventi cardiovascolari aumenta se sono elevati i livelli di omocisteina plasmatica 23, i quali dipendono da fattori genetici e dall'apporto alimentare di acido folico e vitamine B6 e B12. Nessuno studio controllato ha finora dimostrato che l'assunzione di supplementi di acido folico e vitamine B6-B12 consenta di ridurre l'incidenza di malattie cardiovascolari per cui, allo stato attuale, non se ne raccomanda l'uso né in prevenzione primaria né secondaria.

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) in menopausa

Studi osservazionali hanno evidenziato una riduzione degli eventi ischemici cardiovascolari nelle donne in menopausa sottoposte a TOS 24, ma è stato rilevato un possibile bias di selezione (le donne che si sottopongono a TOS sono spesso di condizioni socioeconomiche più elevate e maggiormente disposte a curare la propria salute). Uno studio randomizzato e controllato ha valutato il possibile ruolo

della TOS in donne con coronaropatia nota ma non ha evidenziato un beneficio significativo (25). Nel 2006 sono attesi i risultati di un grande studio controllato (26) sul valore della TOS in prevenzione primaria. Allo stato attuale, pertanto, la TOS non può essere proposta come strumento di riduzione del rischio cardiovascolare ischemico nelle donne né in prevenzione primaria né in prevenzione secondaria.

Considerazioni conclusive

Prevenzione farmacologica e non farmacologica. La disponibilità di farmaci efficaci capaci di ridurre il profilo di rischio cardiovascolare non deve far passare in secondo piano gli interventi volti a modificare stili di vita scorretti (dieta eccessivamente ricca di grassi saturi, colesterolo e calorie; fumo di tabacco; eccessivo consumo di alcool; ridotta attività fisica). Anche gli interventi volti a correggere tali fattori sono basati su solide basi scientifiche e devono sempre essere attuati anche quando si prevede la necessità del ricorso alla prevenzione farmacologica.

Trasferibilità dei risultati. Gli studi sulla prevenzione farmacologica delle patologie cardiovascolari ischemiche soffrono dei limiti generali di trasferibilità dei grandi trial, in particolare del fatto che essi spesso sono stati condotti in popolazioni le cui abitudini dietetiche e il cui profilo di rischio cardiovascolare è significativamente diverso dalla realtà italiana, che in alcuni casi le donne non sono state incluse nello studio, che spesso sono state escluse persone in età avanzata, che i dati sono ricavati in un contesto assistenziale di tipo sperimentale (selezione dei pazienti, diagnostica sistematica, procedure di follow-up) che si discosta significativamente dalla realtà pratica quotidiana. Si avverte pertanto l'esigenza di studi epidemiologici e di intervento realizzati nell'ambito della Medicina Generale e quindi aderenti al contesto nel quale la prevenzione cardiovascolare viene realmente posta in atto.

Problema dell'effetto di classe. Un problema che sistematicamente si propone nel momento in cui si trasferiscono nella pratica clinica i risultati dei trial è quello relativo alla possibilità di estendere l'indicazione e le modalità di utilizzo del farmaco che è stato oggetto dello studio a tutta la classe di farmaci al quale esso appartiene 27. Questa operazione è di per sé metodologicamente scorretta. Tuttavia, con l'accumularsi delle evidenze scientifiche relative ad altri membri della stessa classe e con il concorso di studi comparativi, l'ipotesi che l'effetto farmacologico studiato sia caratteristica di un'intera classe di farmaci piuttosto che di una singola molecola si manifesta sempre più verosimile e l'"effetto di classe" viene sancito nelle linee guida dal consenso degli esperti.

Nell'ambito della prevenzione farmacologica cardiovascolare oggi l'effetto di classe viene generalmente riconosciuto a tutti gli antipertensivi per i risultati dovuti al trattamento dell'ipertensione arteriosa, ai beta-bloccanti e agli Ace-inibitori nel post-infarto, alle statine in prevenzione primaria e secondaria.

Note CUF. La prescrizione dei farmaci in Italia è regolata dalle note CUF, la cui ultima stesura recepisce in modo quasi integrale le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia circa l'uso delle statine in prevenzione primaria (nota 13), non pone alcun limite alla prescrivibilità dei farmaci ipotensivi (compresi beta bloccanti e ace-inibitori), degli antidiabetici, dell'ASA. Gli acidi grassi poliinsaturi non sono attualmente prescrivibili a carico del SSN.

La nota 13 si discosta significativamente dalle linee guida europee in due aspetti relativi alla prevenzione secondaria. Nel definire i pazienti da includere in questo gruppo, parla esclusivamente di "pazienti con cardiopatia ischemica" mentre le linee guida europee fanno esplicito riferimento a tutte le malattie su base aterosclerotica, comprendendo, quindi, anche i pazienti con vasculopatia cerebrale o con claudicatio. Inoltre, la nota 13 richiede una stratificazione prognostica dei pazienti con pregresso infarto del miocardio in quanto stabilisce diversi livelli di riferimento per il colesterolo LDL (100 e 130 mg/dl) a seconda che il paziente sia ad alto o basso rischio di recidiva. Le linee guida europee, invece, considerano tutti i pazienti in prevenzione secondaria ad alto rischio e utilizzano lo stesso livello soglia di colesterolemia della prevenzione primaria (115 mg/dl per le LDL), facendo anche riferimento al valore della colesterolemia totale (190 mg/dl). La formulazione della nota 13 relativa ai pazienti in prevenzione secondaria comporta quindi qualche problema interpretativo e maggiori difficoltà applicative rispetto alle linee guida europee 28

Efficacia delle raccomandazioni. Nonostante siano disponibili linee guida basate su solide evidenze scientifiche, l'applicazione pratica degli strumenti per la prevenzione cardiovascolare è ben lungi dall'essere ottimale. Il problema sembra essere particolarmente grave nelle donne 29.

Dopo la pubblicazione delle linee guida europee è stata condotta una indagine per valutare il grado di controllo dei fattori di rischio in pazienti con diagnosi di coronaropatia 30. I dati, relativi al periodo 1999-2000, sono stati confrontati con i risultati di uno studio analogo condotto nel 1995-96. Nell'arco di 5 anni si è potuto evidenziare un significativo incremento nell'utilizzo dei farmaci (antiaggreganti, beta-bloccanti, ace-inibitori, statine) e un significativo incremento dei pazienti con colesterolemia ben controllata (colesterolo totale <190 mg/dl). Tuttavia, nello stesso periodo, la proporzione di pazienti con valori pressori ben controllati (<140/90) è rimasta piuttosto bassa (di poco superiore al 50%) ed è aumentato il numero dei fumatori e degli obesi. Considerando che l'indagine è stata compiuta in persone già affette da coronaropatia che, pertanto, hanno un elevato profilo di rischio cardiovascolare e sono al primo posto nella scala di priorità relativa agli interventi di prevenzione, i risultati appaiono piuttosto deludenti. Infatti, l'uso dei farmaci, anche se aumentato, appare ancora ampiamente inferiore a quanto atteso sulla base delle attuali indicazioni. Il grado di controllo dei principali fattori di rischio (principalmente ipertensione e ipercolesterolemia) è decisamente sub-ottimale, anche nei pazienti trattati farmacologicamente. Il profilo relativo agli stili di vita tende a peggiorare, come dimostra l'incremento del numero dei fumatori e degli obesi. Infine, si riscontra una notevole variabilità nei dati provenienti dai vari centri.

Tabella 1

Prevenzione Primaria
Prevenzione secondaria
Terapia antidiabetica

Ottenere il miglior controllo glicemico possibile in tutti i pazienti*
Ottenere il miglior controllo glicemico possibile in tutti i pazienti*

Terapia antiipertensiva
Nei pazienti ad alto rischio se valori pressori sopra il target (fig 2)*
Sempre se valori pressori sopra il target (fig 2)*

Antidislipidemici (statine)

Nei pazienti ad alto rischio se colesterolemia sopra il target
(Ctot < 190, Cldl < 110)*
L'efficacia nelle donne non è adeguatamente provata*
Sempre se colesterolemia sopra il target (Ctot < 190, Cldl < 110)*

Antiaggreganti (ASA)
Nei pazienti ad alto rischio se tollerati e non controindicati*

Sempre se tollerati e non controindicati*
Beta bloccanti

Sempre se tollerati e non controindicati nel post infarto
(soprattutto pz con disfunzione ventricolare o aritmie)*

Ace inibitori
Possibile ruolo nei pazienti ad alto rischio senza disfunzione ventricolare sinistra

In pazienti con pregresso infarto miocardico e con scompenso cardiaco o disfunzione sistolica del VS.*
Possibile ruolo nei pazienti senza disfunzione ventricolare sinistra

Anticoagulanti

Pazienti con pregresso infarto del miocardio a rischio tromboembolico*

Acidi grassi poliinsaturi (n3-PUFA)

In pazienti con infarto miocardico recente

Anti ossidanti (Vitamina E)

Efficacia non dimostrata

Efficacia non dimostrata

Acido folico e vit B6 e B12

Trattamento non raccomandato (evidenza insufficiente)

Trattamento non raccomandato (evidenza insufficiente)

Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) in menopausa

Trials in corso*

Trattamento non raccomandato (evidenza insufficiente)

- l'asterisco indica le raccomandazioni contenute nelle linee guida delle società scientifiche europee

Fig. 1: criteri per iniziare la terapia farmacologica dell'ipertensione

Iipertensione arteriosa: strategie di trattamento
Stratificare il rischio cardiovascolare globale

European Heart Journal 1998; 19: 1434

Molto elevato

Elevato

Medio

Basso

Monitorare la PA e gli altri fattori di rischio per 3-6 mesi

Monitorare la PA e gli altri fattori di rischio per 6-12 mesi

PA>140/90

PA>150/95

Iniziare la terapia farmacologica

Fig. 2: obiettivi del trattamento dell'ipertensione arteriosa

In generale <140/90

Pazienti giovani o di mezza età <130/85

Diabetici ipertesi <130/85

Pazienti con nefropatia <130/85

Nefropatici con proteinuria >1g/die ≤130/85

Fig. 3: criteri per iniziare la terapia ipocolesterolemizzante

Ipercolesterolemia: strategie di trattamento

European Heart Journal 1998; 19: 1434

Stratificare il rischio cardiovascolare globale

<20%

>20%

Se Col. tot > 190mg/DL

- Consigli sullo stile di vita
- Follow-up (max 5 anni)

- Dosare HDL, LDL, trigliceridi
- Consigli sullo stile di vita per 3 mesi e controllo

C.T. >190

LDL >115

- Consigli sullo stile di vita
- Follow-up (max 5 anni)

Iniziare la terapia

Farmacologica

Bibliografia [in parentesi il sito web ove è reperibile il lavoro citato]

- 1) Report of the Committee of Principal Investigators. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: Final mortality follow-up. Lancet 1984; 2: 600–4.
- 2) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes

- (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
[http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.352.9131.original_research.6048.1&x=x.pdf]
- 3) American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations 2001. Diabetes Care 2001 Jan;24 Suppl 1:S1-133
[<http://journal.diabetes.org/CareSup1Jan01.htm>]
- 4) 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension J Hypertens, 1999, 17:151-185.
[http://www.who.int/ncd/cvd/ht_guide.html]
- 5) Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. European Heart Journal (1998) 19, 1434–1503.
[<http://www.escardio.org/scinfo/Guidelines/98prevention.pdf>]
- 6) West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). Circulation 1998; 97: 1440–5.
[<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/97/15/1440>]
- 7) Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998;279:1615-22.
- 8) Pedersen TR, Olsson AG, Færgeman O et al for the Scandinavian Simvastatin Survival Group. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Circulation 1998; 97: 1453–60.
[<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/97/15/1453>]
- 9) Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer L et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335: 1001–9.
- 10) MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study. Lancet 1994; 344: 633–8.
- 11) Physician's health study: aspirin and primary prevention of coronary heart disease. N Engl J Med. 1989;321(26):1825-8
- 12) Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. Br Med J (Clin Res Ed). 1988 Jan 30;296(6618):313-6.

- 13) Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework.. *Lancet*. 1998;351(9098):233-41.
- 14) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial *Lancet* 1998;351: 1755-62
[http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.351.9118.original_research.6761.1&x=x.pdf]
- 15) Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP) Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk : a randomised trial in general practice *Lancet* 2001 ; 357 :89-95
[http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.357.9250.original_research.14880.1&x=x.pdf]
- 16) Antiplatelet Trialist's Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy —I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
[<http://www.bmj.com/cgi/content/full/308/6921/81>]
- 17) Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Fleight P, Betablockade during and after myocardial infarction, an overview of the randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335–71.
- 18) Latini R, Maggioni A, Flather M, Slight P, Tognoni G, for the meeting participants. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction: Summary of evidence from clinical trials. *Circulation* 1995;92:3132–7.
[<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/92/10/3132>]
- 19) 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 Jan 20;342(3):145-53.
- 20) Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley W, Teo K; SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circul* 2001;103:919-25
- 21) O'Keefe JH, Wetzel M, Moe RR, Bronsnahan K, Lavie CJ. Should an angiotensin-converting enzyme inhibitor be standard therapy for patients with atherosclerotic disease? *J Am Coll Cardiol* 2001 Jan;37(1):1-8
- 22) Smith P, Arneson H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147–52.

23) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*. 1999 Aug 7;354(9177):447-55.

[<http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.354.9189.correspondence.2817.1&x=x.pdf>]

24) Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Luis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Andria G, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997 Jun 11;277(22):1775-81.

25) Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991;325:756-62.

26) Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13

27) Finnegan LP. The NIH Women's Health Initiative: its evolution and expected contributions to women's health. *Am J Prev Med* 1996;12:292-3.

28) McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL. Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999 Oct 13;282(14):1371-7.

[http://www.ricercaesanita.it/numero_4/EVIDENCE%20BASED%202.PDF]

29) Filippi A. Nota 13 – Dislipidemie. *SIMG* 2000; 9: 8-13.

[http://www.simg.it/servizi/servizi_riviste2000/numero9/n9_5.htm]

30) Bedinghaus J, Leshan L, Diehr S. Coronary artery disease prevention: what's different for women? *Am Fam Physician* 2001 Apr 1;63(7):1393-400, 1405-6

[<http://www.aafp.org/afp/20010401/1393.html>]

31) Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet*. 2001 Mar 31;357(9261):995-1001.

[http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.357.9261.original_research.15647.1&x=x.pdf]

32) Moher M, Yudkin P, Wright L, Turner R, Fuller A, Schofield T, Mant D. Cluster randomised controlled trial to compare three methods of promoting secondary prevention of coronary heart disease in primary care. *BMJ* 2001 Jun 2;322(7298):1338

[<http://bmj.com/cgi/content/full/322/7298/1338?view=full&pmid=11387182#B6>]

33) S Shea, W DuMouchel and L Bahamonde. A meta-analysis of 16 randomized controlled trials to evaluate computer-based clinical reminder systems for preventive care in the ambulatory setting. J Am Med Inform Assoc 1996 Nov-Dec;3(6):399-409

