

## Nuove indicazioni sull'impiego degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II

### Il peso delle evidenze

Il sistema renina-angiotensina (RAS) è coinvolto in un vasto numero di meccanismi fisiopatologici che contribuiscono allo sviluppo degli eventi cardiovascolari maggiori, come l'infarto del miocardio o l'ictus ischemico. Dal momento che l'angiotensina II rappresenta l'effettore biologico finale del sistema ed è responsabile della maggior parte degli effetti del RAS, attraverso il suo legame con il recettore di tipo AT1, l'antagonismo farmacologico dell'angiotensina II rappresenta oggi una strategia centrale nel controllo delle malattie cardiovascolari. Pertanto, i farmaci bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBs) si sono mostrati un utile strumento farmacologico per antagonizzare gli effetti sfavorevoli del RAS. Gli ARBs sono attualmente testati in vasti studi multicentrici, internazionali, in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, in pazienti con sindrome metabolica, in pazienti con microalbuminuria ed anche in pazienti normoalbuminurici per prevenire la comparsa di microalbuminuria, ed infine in pazienti con scompenso cardiaco e funzione sistolica ventricolare sinistra conservata. Insieme all'indicazione, già esistente per il losartan, per la prevenzione dello stroke nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa ed ipertrofia ventricolare sinistra, queste possibili nuove aree di intervento per il RAS potrebbero significativamente modificare le strategie terapeutiche future.

### New indications for prescribing ARBs

#### The evidences' weight

#### Summary

The renin-angiotensin system (RAS) is involved in a number of pathophysiological mechanisms leading to major cardiovascular events, such as myocardial infarction and ischemic stroke. Since angiotensin II is the biological effector of this system, and it is responsible for most of these actions of RAS through its binding with the AT1 subtype receptors, pharmacologic antagonism of Angiotensin II actually represents an effective therapeutic approach for management of cardiovascular disease. Therefore, angiotensin II receptor blockers (ARBs) appear like rational and suitable pharmacological tools to antagonize the unfavourable effects of RAS. ARBs are currently tested in large, international multicenter studies in high-risk patients, in patients with metabolic syndrome, in patients with microalbuminuria, or even to prevent microalbuminuria and also in patients with preserved left ventricular function. Together with the indication of prevention of stroke in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy, yet approved for losartan, these potential new areas of intervention for RAS could significantly modify future therapeutic strategies, to obtain a more effective prevention and more comprehensive treatment of cardiovascular disease and to reduce cardiovascular mortality and morbidity.

Volpe M, Tocci G. New indications for prescribing ARBs. The evidences' weight. *Trends Med* 2005; 5(4):255-264.  
© 2005 Pharma Project Group srl

#### Massimo Volpe<sup>o\*</sup>, Giuliano Tocci<sup>o</sup>

<sup>o</sup>Cardiologia, II Facoltà di Medicina,  
Università "La Sapienza",  
Ospedale "Sant'Andrea", Roma  
<sup>\*</sup>IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

#### Key words:

**stroke**  
**atrial fibrillation**  
**losartan**

#### Massimo Volpe

Divisione di Cardiologia - II Facoltà di  
Medicina - Università "La Sapienza"  
Ospedale "Sant'Andrea"  
Via di Grottarossa, 1035-9, 00189 Roma  
Tel: 06 8034 5654 - Fax: 06 8034 55061  
e-mail: massimo.volpe@uniroma1.it

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di morte nei Paesi occidentali<sup>1-4</sup>, e la prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori attraverso un controllo sempre più scrupoloso ed efficace dei principali fattori di rischio modificabili, tra cui soprattutto l'ipertensione arteriosa, sta assumendo un ruolo prioritario nelle strategie di intervento delle Agenzie per la salute pubblica<sup>5-8</sup>. Numerosi studi epi-

demiologici hanno infatti dimostrato come la presenza di elevati valori pressori, sia diastolici che soprattutto sistolici, sia significativamente e progressivamente correlata alla presenza di un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori, tra cui ictus ischemico ed infarto del miocardio<sup>1-4</sup>. Di contro, numerosi studi d'intervento e meta-analisi hanno dimostrato come la riduzione dei valori pressori determini un significativo benefi-

cio, in termini di prevenzione e riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare<sup>9</sup>.

Fra i possibili meccanismi che possono condizionare lo sviluppo e l'evoluzione delle malattie cardiovascolari, o la progressione di malattia nel paziente iperteso e diabetico, il sistema renina-angiotensina (RAS) occupa un ruolo preminente, dal momento che esso è coinvolto in un vasto numero di meccanismi fisiopatologici che conducono alla comparsa degli eventi cardiovascolari maggiori<sup>10</sup>. Al giorno d'oggi, appare chiaro che il RAS gioca un ruolo chiave nella fisiopatologia delle malattie cardiovascolari. Inoltre, sembra ormai certo che il RAS svolga una funzione di amplificatore biologico dell'azione dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali.

In particolare, l'angiotensina II, che rappresenta l'effettore biologico finale del sistema, è responsabile della maggior parte degli effetti del RAS attraverso il suo legame con il recettore di tipo AT1<sup>11</sup>. Pertanto, i farmaci che interferiscono con tale sistema, come gli Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) e soprattutto gli antagonisti o bloccanti recettoriali dell'angiotensina II (ARBs), si sono rivelati nel corso degli ultimi decenni un utile strumento farmacologico per antagonizzare gli effetti sfavorevoli derivanti dall'aumento dei livelli circolanti di angiotensina II o dall'attivazione del RAS, per ridurre in modo sicuro e ben tollerato la pressione arteriosa ed, infine, per consentire un'efficace prevenzione degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari fatali<sup>12</sup>. In particolare, l'impiego degli ARBs nella pratica clinica si è dimostrato un approccio efficace, valido e sicuro nel trattamento dell'ipertensione arte-

riosa anche quando confrontati con i più solidi e sperimentati farmaci antiipertensivi convenzionali (soprattutto beta-bloccanti e diuretici). In particolare, negli ultimi dieci anni è stata accumulata una vasta esperienza clinica nell'ambito di questa iniziale indicazione degli ARBs<sup>13</sup>. Tuttavia, risultati promettenti sono stati ottenuti con l'impiego degli ARBs anche in altre condizioni cliniche, particolarmente nel diabete tipo 2 con nefropatia, nell'infarto acuto del miocardio complicato da disfunzione ventricolare sinistra e nello scompenso cardiaco<sup>14</sup>. Sulla base di queste nuove evidenze, alcune molecole rappresentative della classe degli ARBs hanno ottenuto importanti indicazioni aggiuntive all'ipertensione arteriosa in molti Paesi. Inoltre, sono in corso un gran numero di studi clinici, non solo per confermare, ma soprattutto per esplorare se questi farmaci possano rivelarsi efficaci in altre condizioni. Gli ARBs sono attualmente testati in vasti studi multicentrici internazionali, in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, in pazienti con sindrome metabolica, in pazienti

con microalbuminuria ed anche in pazienti normoalbuminurici per prevenire la comparsa di microalbuminuria, nonché in pazienti con scompenso cardiaco e funzione sistolica ventricolare sinistra conservata. Insieme all'indicazione del losartan per la prevenzione dello stroke nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa ed ipertrofia ventricolare sinistra, derivante dai risultati dello studio Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)<sup>13</sup>, queste possibili nuove aree di intervento per i farmaci che antagonizzano selettivamente il RAS potrebbero significativamente modificare le strategie terapeutiche future, al fine di ottenere una miglior prevenzione e trattamento delle malattie cardiovascolari e ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolare.

La tabella 1 riassume numerose nuove potenziali aree per l'applicazione clinica futura degli ARBs. Sebbene alcune di queste possibili nuove indicazioni siano da confermare ulteriormente attraverso studi specifici, molte di esse hanno ricevuto importanti evidenze dagli studi già completati<sup>12</sup>.

**Tabella 1.** Nuove indicazioni all'impiego dei farmaci antagonisti recettoriali dell'angiotensina II nella prevenzione e la cura delle malattie cardiovascolari.

- Ipertrofia ventricolare sinistra
- Ipertensione sistolica isolata
- Pazienti ad elevato rischio cardiovascolare
- Prevenzione dello stroke ischemico
- Fibrillazione atriale
- Scompenso cardiaco (Post-IMA?)
- Scompenso cardiaco con funzione sistolica conservata
- Diabete tipo 2
- Sindrome metabolica
- Prevenzione di nuova insorgenza di diabete
- Microalbuminuria
- Insufficienza renale

In questo articolo esamineremo brevemente le recenti evidenze nell'ambito dei benefici clinici derivanti dall'uso del losartan, primo composto della classe degli ARBs, quali sono emerse nel corso degli ultimi anni, particolarmente attraverso l'accurata analisi dei sottogruppi dello studio LIFE<sup>13</sup>. Ancora più specificamente in questo articolo desideriamo approfondire l'efficacia del losartan nella prevenzione della comparsa della fibrillazione atriale. Questa aritmia rappresenta, infatti, un problema clinico emergente, la cui prevalenza sta crescendo in modo esponenziale nella popolazione generale, ed in particolare nella popolazione ipertesa ed anziana, rappresentando allo stesso tempo uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di ictus ischemico a genesi tromboembolica.

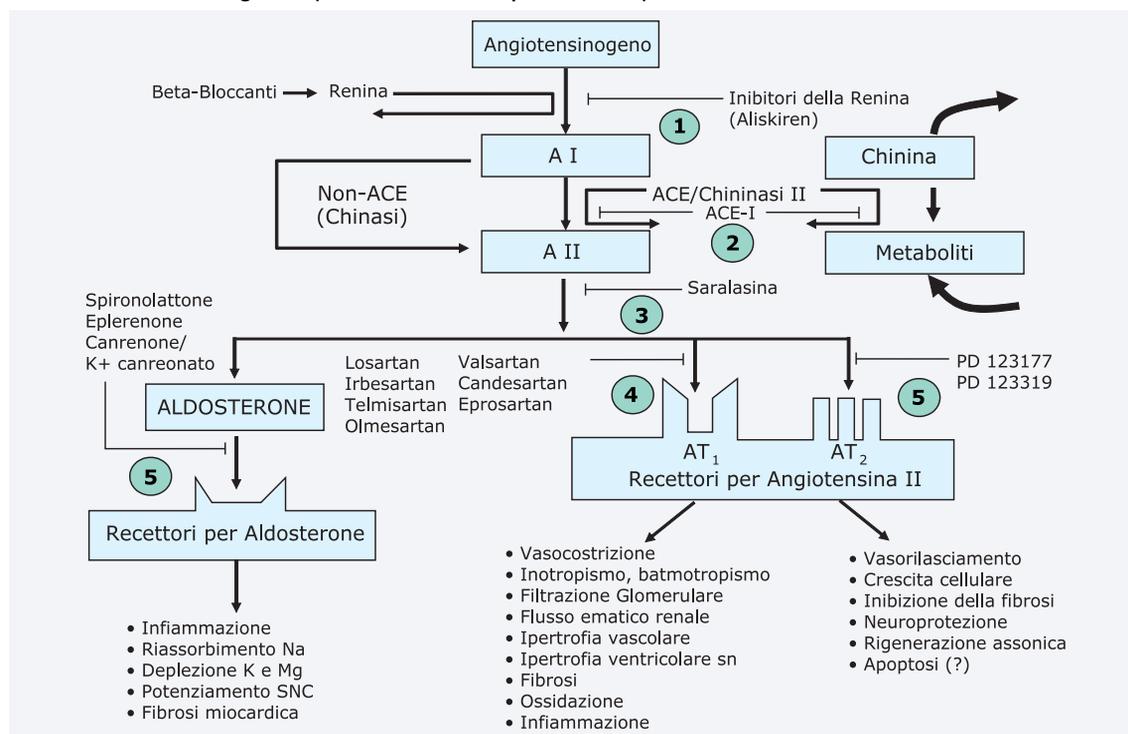
## Bloccanti recettoriali dell'angiotensina II (ARBs)

Numerosi studi clinici hanno ampiamente dimostrato i benefici derivanti dal blocco farmacologico del RAS in una serie di condizioni cliniche che conducono agli stadi terminali delle malattie cardiovascolari e renali<sup>14</sup>. In particolar modo, in molte condizioni cliniche, ad esempio nel paziente con elevato profilo di rischio, nel paziente con ipertensione arteriosa ed ipertrofia ventricolare sinistra, nel paziente con diabete tipo 2 e danno renale, nel paziente con cardiopatia ischemica o con scompenso cardiaco, è stato dimostrato ripetutamente nel corso di questi anni come l'effetto dei farmaci che bloccano il RAS sia associato sistematicamente ad un ulteriore beneficio in ter-

mini di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori, come mortalità cardiovascolare e renale, infarto del miocardio ed ictus ischemico, rispetto a quelli ottenuti con la terapia convenzionale<sup>12,14</sup>. In molti di questi studi è stato anche convincentemente dimostrato come il beneficio associato al blocco del RAS è spesso disgiunto dalla semplice azione antiipertensiva esercitata da questa classe di farmaci<sup>14</sup>.

Gli interventi farmacologici volti a bloccare l'attività del RAS possono essere sviluppati a vari livelli della cascata enzimatico-proteica di questo sistema biologico, schematicamente rappresentata in figura 1<sup>11</sup>. In particolare, l'azione dei farmaci beta-bloccanti si espleta attraverso il blocco parziale della produzione di renina, particolarmente della renina renale; tale azione

**Figura 1.** Rappresentazione schematica del sistema renina-angiotensina-aldosterone e principali interazioni farmacologiche. (Modificata da Volpe M et al<sup>40</sup>).



è, peraltro, generalmente modesta, dal momento che interferisce solo su uno dei fattori che modulano il rilascio di renina. Allo stesso livello agiscono gli inibitori della renina, attualmente in corso di studio. Più razionale appare l'intervento con gli ACE-I, che interferiscono con un enzima chiave del processo biologico, bloccando la trasformazione di angiotensina I in angiotensina II. Come è ben noto tuttavia, l'ACE è una kininasi II, tutt'altro che specifica per il RAS, essendo coinvolta anche in numerosi altri processi biologici<sup>10,11</sup>.

Di notevole interesse, pertanto, è l'intervento basato sull'antagonismo dell'interazione dell'angiotensina II con i recettori AT1: questo perché si tratta di un effetto farmacologico più selettivo nel blocco del RAS rispetto a quello ottenuto con gli ACE-I. Questo meccanismo d'azione è razionale e selettivo, dal momento che riesce a bloccare la maggior parte degli effetti biologici potenzialmente sfavorevoli dell'angiotensina II, o almeno tutti quelli collegati al legame dell'angiotensina II con il recettore AT1, come la vasocostrizione, il rilascio di aldosterone, le modificazioni emodinamiche e pressorie sistemiche, la riduzione del flusso renale, il rimodellamento vascolare, l'ipertrofia ventricolare sinistra ed i processi di ossidazione, infiammazione e fibrosi cardiovascolare<sup>11</sup>. Sebbene non siano disponibili in letteratura molti dati utili per confrontare direttamente i possibili vantaggi degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II nei confronti degli ACE-I ai fini della protezione cardiovascolare e renale, occorre sottolineare come gli ARBs possano interferire anche con la produzione non ACE-dipendente

di angiotensina II, che rappresenta circa il 60% della produzione totale di angiotensina II in pazienti mantenuti a dieta iposodica, ed una quota importante del RAS tissutale, particolarmente a livello del cuore e dei vasi. La maggiore selettività nel blocco del RAS da parte degli ARBs è resa possibile dal fatto che tali farmaci agiscono più a valle rispetto agli ACE-I nella cascata enzimatico-proteica (figura 1). Inoltre, attraverso la stimolazione dei recettori AT2 da parte dell'angiotensina II non legata ai recettori AT1, gli antagonisti recettoriali potrebbero favorire meccanismi di vasodilatazione, riduzione della proliferazione cellulare, della crescita e dell'apoptosi che possono rivelarsi vantaggiosi, amplificando i benefici potenziali derivanti dal blocco selettivo dei recettori AT1<sup>10-14</sup>. Infatti, il sottotipo recettoriale AT2 sembra mediare azioni biologiche sostanzialmente opposte rispetto al sottotipo AT1<sup>11</sup>. Questa complessa interazione, legata al "network" dei recettori dell'Angiotensina II, ed osservata in natura in numerosi altri sistemi recettoriali, potrebbe contribuire attraverso un'azione "on/off" all'effetto biologico finale degli ARBs, differenziandoli ancora di più dagli ACE-I.

### **Lo studio LIFE: l'evidenza derivata dall'approccio clinico**

Le recenti Linee Guida per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione arteriosa hanno sottolineato come l'obiettivo principale del trattamento antiipertensivo consista essenzialmente nel ridurre la pressione arteriosa entro valori considerati di riferimento, e come tutti i farmaci antiipertensivi abbiamo

---

**La produzione di angiotensina II ACE-indipendente ammonta a circa il 60%: su questa quota intervengono in modo specifico solo gli ARBs.**

---

mostrato sostanzialmente le stesse capacità nel raggiungere tale obiettivo<sup>15-17</sup>. Tuttavia, in determinate condizioni cliniche, come in presenza di danno d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra, aterosclerosi carotidea, microalbuminuria) o di malattie associate (cardiopatía ischemica, malattia cerebrovascolare, nefropatia) che molto spesso sono presenti nel paziente affetto da ipertensione arteriosa, determinate classi di farmaci, ed in particolare quelle il cui meccanismo d'azione è principalmente basato sul blocco del RAS, consentono di ottenere dei benefici aggiunti che vanno al di là della sola riduzione dei valori pressori. Tali evidenze, per quanto riguarda gli ARBs, sono emerse soprattutto dai dati derivanti dai recenti studi clinici, ad esempio lo studio Reduction of Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL)<sup>18</sup>, lo studio Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)<sup>19</sup> e lo studio Irbesartan Microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus hypertensive patients (IRMA2)<sup>20</sup>, ma soprattutto dalla vasta analisi dei sottogruppi dello studio LIFE<sup>13</sup>. Queste subanalisi non solo hanno dimostrato l'efficacia della terapia basata su ARBs in termini di riduzione dell'endpoint primario composito rispetto ad una terapia basata su beta-bloccante, ma soprattutto hanno dimostrato come il losartan sia maggiormente efficace nel pre-

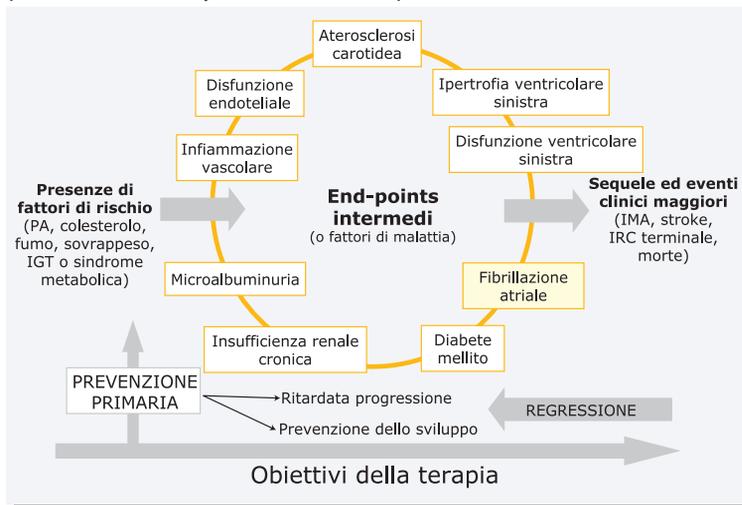
venire la comparsa o ridurre la progressione di importanti endpoints intermedi (ipertrofia ventricolare sinistra, microalbuminuria, nuova insorgenza di diabete, fibrillazione atriale) rispetto al farmaco comparatore atenololo, a parità di riduzione della pressione arteriosa<sup>13</sup>. Tali benefici nei confronti degli endpoints intermedi rivestono notevole importanza nella pratica clinica quotidiana, dal momento che essi rappresentano parametri valutabili da parte del medico attraverso misurazioni seriate nel tempo. Ciò, in realtà, consente di testare l'efficacia di un trattamento antiipertensivo in un arco di tempo minore rispetto a quello di osservazione media di un trial clinico (5 anni). Pertanto, dal momento che le Linee Guida non raccomandano un particolare atteggiamento terapeutico nella gestione del paziente iperteso, la valutazione dell'efficacia della terapia nei confronti degli endpoints intermedi può rappresentare un valido ed utile strumento per meglio guidare e valutare la scelta terapeutica nel paziente affetto

da ipertensione arteriosa e raggiungere maggiori livelli di protezione (figura 2).

Come precedentemente detto, nello studio LIFE<sup>13</sup>, un trial multicentrico, internazionale, randomizzato condotto su oltre 9.000 pazienti reclutati sulla base di una documentata presenza di ipertensione arteriosa ed ipertrofia ventricolare sinistra, il confronto tra una strategia terapeutica basata sull'impiego dell'antagonista recettoriale dell'angiotensina II losartan ed una basata sul tradizionale beta-bloccante atenololo, ha dimostrato come sia possibile ottenere rilevanti benefici in termini di riduzione dell'endpoint primario composito (morte cardiovascolare, ictus ischemico ed infarto del miocardio) con il losartan rispetto all'atenololo in presenza di riduzioni della pressione arteriosa assolutamente comparabili. Il beneficio raggiunto nella popolazione generale dello studio, e corrispondente ad una riduzione di circa il 14% dell'endpoint primario composito<sup>13</sup>, si amplificava significativamente nei pazienti

con profilo di rischio più elevato. In particolare nel sottogruppo dei pazienti diabetici (circa a 1.200 soggetti) è stata ottenuta una riduzione del rischio relativo pari a circa il 25%<sup>21</sup>. Anche disaggregando le componenti dell'endpoint primario si osserva un sostanziale beneficio nel gruppo di pazienti trattati con losartan rispetto a quelli trattati con atenololo, soprattutto per quanto riguarda la morte cardiovascolare o la mortalità totale<sup>13</sup>. Come detto precedentemente, i benefici della terapia con losartan sono stati confermati ed ampliati nel sottogruppo dei pazienti diabetici nello studio LIFE<sup>21</sup>. Per quanto riguarda la mortalità cardiovascolare, infatti, si è ottenuto un beneficio molto rilevante in termini di riduzione del rischio relativo di circa il 37%, con una proporzione di eventi progressivamente minore nel sottogruppo dei pazienti trattati con losartan rispetto a quelli trattati con atenololo nel corso dei 5 anni di osservazione<sup>21</sup>. Per quanto riguarda le singole componenti della mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici dello studio LIFE, si è osservato un beneficio sia per quello che riguarda lo sviluppo di cardiopatia ischemica, ma ancor più per la morte improvvisa<sup>18</sup>. Per quanto riguarda lo sviluppo di altre complicanze cardiovascolari, anche l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca si è ridotta del 50% nel sottogruppo dei pazienti diabetici trattati con losartan rispetto al sottogruppo trattato con atenololo<sup>21</sup>. Questo dato è particolarmente significativo anche alla luce del fatto che i beta-bloccanti rappresentano oggi una terapia di riferimento standard non soltanto nell'ipertensione arteriosa, ma ancor più nello scompenso cardiaco.

**Figura 2.** Importanza degli endpoints intermedi nella valutazione dell'efficacia del trattamento antiipertensivo nella pratica clinica. (Modificata da Volpe M et al 2005<sup>41</sup>).

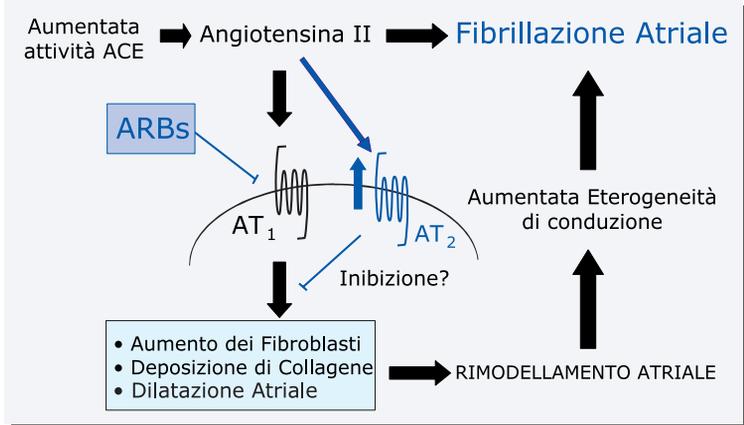


Dati ulteriori derivanti dall'analisi dei pazienti dello studio LIFE hanno consentito di dimostrare come il trattamento basato su losartan consenta di prevenire la comparsa e di ridurre significativamente la microalbuminuria rispetto al trattamento con atenololo, a parità di riduzione della pressione arteriosa<sup>22-24</sup>. Lo studio LIFE ha fornito un ulteriore supporto a quegli studi che hanno dimostrato un beneficio in termini di riduzione dello sviluppo di albuminuria nei pazienti diabetici. Infatti, i casi osservati nel sottogruppo dei pazienti trattati con losartan sono solo il 7% contro il 13% dei pazienti trattati con atenololo, con riduzione relativa di circa il 50%<sup>21</sup>.

Numerosi studi hanno dimostrato come la presenza stabile all'ECG di base di ipertrofia ventricolare sinistra fosse correlata alla presenza di un'elevata prevalenza di microalbuminuria, indipendentemente da altre variabili come l'età, la razza, il fumo di sigaretta, la pressione arteriosa, la presenza di diabete mellito ed i livelli sierici di creatinina, rispetto ai pazienti ipertesi senza evidenza elettrocardiografica di ipertrofia ventricolare sinistra<sup>25,26</sup>. Dati derivanti dallo studio LIFE hanno dimostrato come la presenza di microalbuminuria sia un potente fattore predittivo nei confronti dell'endpoint primario composito, indipendentemente dalla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, e come i due fattori

**La fibrillazione atriale è una aritmia ad elevata prevalenza e gravata da complicanze severe (ictus, morte improvvisa) soprattutto nell'anziano.**

**Figura 3.** Rappresentazione schematica del possibile ruolo del Sistema Renina-Angiotensina e del suo effettore biologico, l'angiotensina II, nella patogenesi della fibrillazione atriale.



predicano in modo additivo la comparsa di morte cardiovascolare<sup>25,26</sup>. Inoltre, la terapia basata su losartan ha determinato una significativa riduzione del grado di ipertrofia ventricolare sinistra, valutata sia mediante criteri elettrocardiografici<sup>15</sup> che ecocardiografici<sup>26</sup>, rispetto alla terapia basata su atenololo.

### Lo studio LIFE: prevenzione della fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (AF) è una delle più frequenti aritmie cardiache nella pratica clinica. Essa è presente in circa due milioni di individui negli Stati Uniti, rappresentando un crescente problema di salute pubblica non solo per i costi derivanti dal trattamento farmacologico ed elettivo dell'aritmia stessa, quanto piuttosto per i costi derivanti dalla prevenzione e dalla cura delle sue complicanze, tra cui soprattutto l'ictus ischemico<sup>27,28</sup>. Tra l'altro, si stanno oggi affermando con sempre maggiore insistenza, costose ed invasive tecniche di trattamento elettrico, o mediante radio-frequenza, della AF. Ciò suggerisce la necessità di un intervento di pro-

filassi della AF più energico ed efficace. I pazienti affetti da ipertensione arteriosa e scompenso cardiaco, particolarmente nell'età avanzata, sono quelli maggiormente esposti al rischio di sviluppare AF, ed in entrambe queste condizioni cliniche la presenza di AF aumenta significativamente il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare, soprattutto il rischio di ictus ischemico, fatale e non fatale<sup>27,28</sup>.

Come rappresentato schematicamente nella figura 3, nello sviluppo e nel mantenimento della AF sono coinvolte in modo prioritario le modificazioni strutturali delle camere cardiache e della funzione cardiaca, così come le alterazioni delle proprietà elettriche che rientrano in quel complesso processo fisiopatologico denominato rimodellamento cardiaco. Sebbene i meccanismi fisiopatologici intrinseci che conducono all'insorgenza della fibrillazione atriale siano tutt'altro che definiti e comunque notoriamente complessi, ed ugualmente il processo di rimodellamento cardiaco non sia ancora del tutto chiarito, diverse evidenze di carattere sperimentale hanno dimostrato un ruolo non marginale del RAS

nella patogenesi sia del rimodellamento strutturale cardiaco che della AF<sup>29-34</sup>. Sia l'ipertensione arteriosa che lo scompenso cardiaco sono associate ad una disregolazione del RAS, ed in questo tipo di pazienti l'attività del RAS, associata ad un crescente grado di disfunzione ventricolare sinistra, comporta un aumentato rischio di insorgenza di AF<sup>35</sup>.

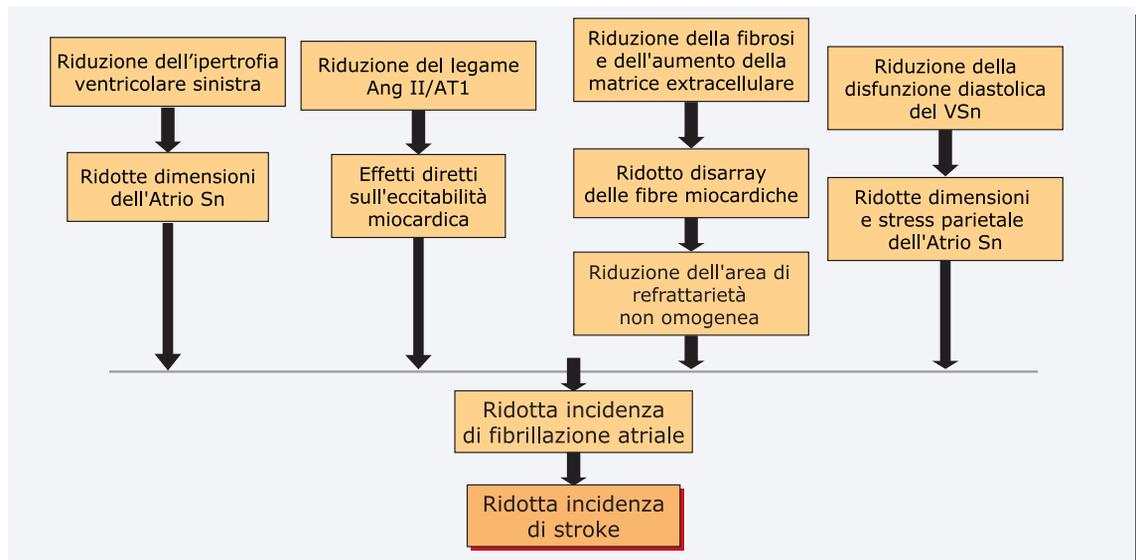
Come detto precedentemente, l'Angiotensina II è un potente promotore della fibrosi<sup>10,11</sup>, e la fibrosi atriale frequentemente riscontrata in pazienti in AF (particolarmente nelle aree perivascolari), può concorrere a determinare disturbi della conduzione intra-atriale ed una suscettibilità persistente alla AF; tali disturbi della conduzione sono prevalentemente collegati ad una crescente disomogeneità del periodo refrattario di alcune isole di miocardio. Un aumentata espressione dell'ACE e modificazioni nell'espressione e nella funzione dei recettori per l'angiotensina II sono state

ugualmente dimostrate negli atri di pazienti con AF<sup>35</sup>. Nell'uomo la stimolazione del recettore dell'Angiotensina II di tipo AT1 determina ipertrofia e fibrosi atriale, mentre la stimolazione del recettore di tipo AT2 determina effetti opposti<sup>35</sup>. Inoltre, i pazienti con AF hanno aumentati livelli di recettori di tipo AT1 e ridotti livelli di tipo AT2<sup>32</sup>. Infine, vi sono evidenze che suggeriscono come sia il polimorfismo dell'ACE che quello del RAS possano rivestire un ruolo nella predisposizione alla AF<sup>36,37</sup>. La comparsa della fibrillazione atriale in un modello sperimentale di scompenso cardiaco indotto da stimolazione elettrica rapida a livello dell'atrio, si accompagna a rimodellamento strutturale ed elettrico atriale, tra cui dilatazione atriale, disfunzione contrattile e fibrosi<sup>38</sup>. La terapia a base di ACE-I attenua questo processo<sup>39</sup>. Numerose evidenze derivano anche da studi *in vivo*, che hanno dimostrato come il trattamento con ACE-I riduca significativamente l'inci-

**Molti degli effetti di protezione d'organo associati al trattamento con losartan sembrano indipendenti dall'effetto pressorio e correlati all'interferenza con il RAS.**

denza di AF in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra<sup>29,30</sup>. Nello studio TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE), l'ACE-I Trandolapril ha ridotto l'incidenza della AF di circa il 47% dopo infarto acuto del miocardio in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra<sup>29</sup>. In un'analisi retrospettiva degli Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), l'ACE-I enalapril ha dimostrato di aver ridotto l'incidenza della AF di circa il 77% in un periodo di osservazione medio di circa 3 anni<sup>30</sup>. Dati recenti hanno, inoltre, dimostrato come l'aggiunta di enalapril all'amiodarone riduca significativamente il tasso di ricorrenza immediata e faciliti il mantenimento a lungo termine

**Figura 4.** Rappresentazione schematica dei possibili meccanismi fisiopatologici coinvolti nella riduzione dell'endpoint primario composito (morte cardiovascolare, ictus ischemico ed infarto del miocardio) ed in particolare dello stroke legato allo sviluppo di fibrillazione atriale ottenuta con losartan nello studio LIFE<sup>34</sup>.

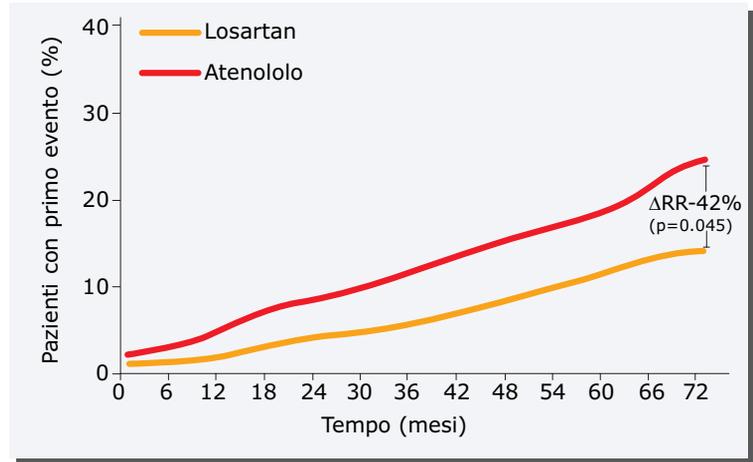


del ritmo sinusale dopo cardioversione elettrica in pazienti con AF persistente<sup>31</sup>. A tale riguardo, dati ancora più recenti hanno dimostrato come anche l'ARB irbesartan riduca significativamente la recidiva di AF dopo cardioversione elettrica in pazienti trattati con amiodarone<sup>32</sup>.

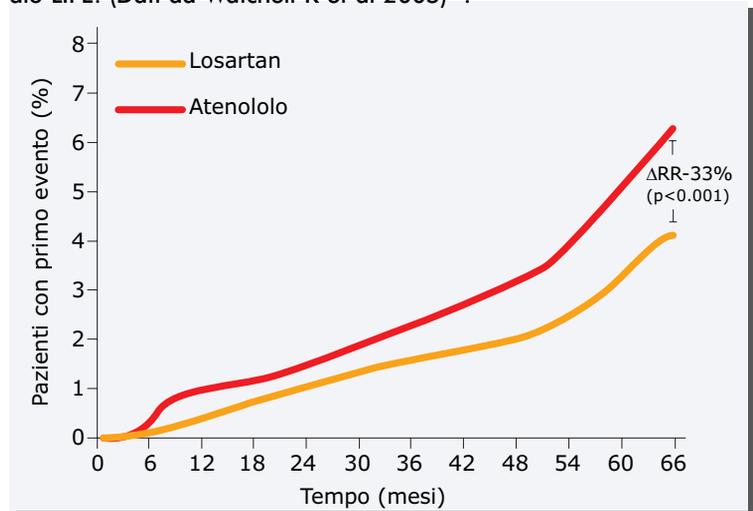
L'analisi dei sottogruppi dello studio LIFE ha recentemente esteso queste osservazioni e fornito ulteriori evidenze per quanto riguarda l'inibizione del RAS in pazienti affetti da ipertensione arteriosa e con documentazione elettrocardiografica di ipertrofia ventricolare sinistra, in termini di prevenzione della comparsa della AF e di riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare associate alla nuova insorgenza<sup>33</sup> o alla persistenza della AF<sup>34</sup>, rispetto alla terapia basata sul beta-bloccante atenololo. La figura 4 illustra alcuni dei possibili meccanismi fisiopatologici che potrebbero essere alla base di tale effetto benefico aggiuntivo della terapia basata su losartan rispetto a quella basata su atenololo.

In particolare, nel sottogruppo dei pazienti con storia di AF o con riscontro elettrocardiografico di AF, la terapia con losartan ha ridotto significativamente l'incidenza dell'endpoint primario composto di circa il 42% e l'incidenza di ictus ischemico del 45% in un periodo di osservazione medio di circa 5 anni<sup>34</sup>, come mostrato nella figura 5. Inoltre, nel sottogruppo di oltre 8.000 pazienti in ritmo sinusale al momento dell'arruolamento, la terapia con losartan ha ridotto significativamente la nuova insorgenza di AF di circa il 33% e la conseguente comparsa di ictus ischemico di circa il 51% in confronto alla terapia con atenololo, in presenza di ri-

**Figura 5.** Riduzione della mortalità cardiovascolare in pazienti affetti da ipertensione arteriosa ed ipertrofia ventricolare sinistra con storia di fibrillazione atriale in un'analisi per sottogruppi dello studio LIFE. (Dati da Watchell K et al 2005)<sup>33</sup>.



**Figura 6.** Curve di Kaplan-Meier per la nuova insorgenza di fibrillazione atriale in pazienti affetti da ipertensione arteriosa ed ipertrofia ventricolare sinistra in un'analisi per sottogruppi dello studio LIFE. (Dati da Watchell K et al 2005)<sup>33</sup>.



duzioni simili della pressione arteriosa (figura 6).

I pazienti che hanno sviluppato nuova insorgenza della AF nel gruppo trattato con losartan hanno avuto una riduzione pari a circa il 40% dell'endpoint primario composto, ed una riduzione di circa il 51% dell'incidenza di ictus ischemico, rispetto al gruppo di pazienti trattati

con atenololo<sup>33</sup>. Il tasso di incidenza di infarto del miocardio e di ospedalizzazione per angina pectoris sono risultati simili in entrambe i gruppi di pazienti, suggerendo quindi l'inibizione del RAS possa essere considerata efficace tanto quanto il blocco del sistema adrenergico nella prevenzione della cardiopatia ischemica<sup>33,34</sup>.

## Conclusioni

Nella storia della medicina, i casi in cui un rimedio terapeutico concepito e sviluppato per fronteggiare un determinato problema clinico si sia rivelato poi utile per la cura di condizioni patologiche diverse, sono molteplici. Qualche volta questo processo è avvenuto in modo del tutto casuale ("serendipity"), altre volte invece vi sono stati fondamenti razionali per presumere che sarebbe avvenuto in futuro. E' il caso del blocco selettivo dell'Angiotensina II nei confronti della AF. I numerosi

meccanismi fisiopatologici esacerbati dall'attività dell'Angiotensina II (l'ipertrofia miocitaria, il rimodellamento fibrotico attraverso la proliferazione di fibroblasti e l'accumulo di matrice extracellulare, l'infiammazione, i processi di ossidazione, etc.), costituiscono un substrato ideale per lo sviluppo della AF, e pertanto il trattamento basato sull'impiego degli ARBs può lecitamente essere valutato per la profilassi di questa aritmia. I risultati dello studio LIFE<sup>33,34</sup> ci confortano al riguardo, primo perché fortemente positivi ed inoltre perché otte-

nuti non in confronto al placebo ma in confronto ad una terapia basata sull'atenololo, un approccio farmacologico ampiamente utilizzato nei pazienti a rischio di insorgenza di AF o in presenza di AF, non solo nel tentativo di ottenere una bradicardizzazione del paziente, ma anche per la postulata azione antiaritmica dei beta-bloccanti. Certamente la fase di ricerca in questa indicazione degli ARBs non è chiusa, ed occorrono studi prospettici condotti "ad hoc". Tuttavia, la strada è aperta ed i dati sinora ottenuti sono molto incoraggianti. **TiM**

## Bibliografia

1. **MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al.** Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-774.
2. **Collins R, Peto R, MacMahon S, et al.** Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-839.
3. **van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, et al.** The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1-8.
4. **Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al.** Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2001; 345:1291-1297.
5. **Garg R, Yusuf S; for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials.** Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273:1450-1456.
6. **Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al; for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group.** Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355:1575-1581.
7. **Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al.** Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356:1949-1954.
8. **Andersson OK, Almgren T, Persson B, et al.** Survival in treated hypertension: follow-up study after two decades. *Brit Med J* 1998; 317:167-171.
9. **Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.** Effect of Angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 355:1955-1964.
10. **Volpe M.** Angiotensin II: an amplifier of cardiovascular risk. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6:247-248.
11. **Volpe M, Musumeci B, De Paolis P, et al.** Angiotensin II AT2 receptor subtype: an uprising frontier in cardiovascular disease? *J Hypertens* 2003; 21:1429-1443.
12. **Volpe M, Ruilope LM, McInnes GT, et al.** Angiotensin-II receptor blockers: benefits beyond blood pressure reduction? *J Hum Hypertens* 2005; 19:331-339.
13. **Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.** For The LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension (LIFE) study: a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
14. **Ruilope LM, Volpe M.** Treating Hypertension with Angiotensin II Receptor Blockers: A step ahead blood pressure reduction? *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2005; 12:9-15.
15. **2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension.** *J Hypertens* 2003; 21:1983-1992.
16. **Chobanian A, Bakris G, Black H, et al.** The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-2571.
17. **2003 European Society of Hypertension (ESH)/European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension.** *J Hypertension*

- 2003; 21:1011-1053.
18. **Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.** Losartan reduces the costs associated with diabetic end-stage renal disease: the RENAAAL study economic evaluation. *Diabetes Care* 2003; 26:683-687.
  19. **Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, et al; for the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) Collaborative Study Group.** Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-860.
  20. **Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al; for the IRbesartan MicroAlbuminuria type 2 Diabetes Mellitus in Hypertensive Patients (IRMA2) Study Group.** The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870-878.
  21. **Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al; for the LIFE study group.** Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study: a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004-1010.
  22. **Wachtell K, Olsen MH, Dahlöf B, et al.** Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Hypertension* 2002; 20:405-412.
  23. **Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al.** Albuminuria and Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy: results The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Ann Intern Med* 2003; 139:901-906.
  24. **Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, et al.** Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) substudy. *J Hum Hypertens* 2004; 18:453-459.
  25. **Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, et al.** Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2004; 110:1456-1462.
  26. **Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, et al; for the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study.** Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) Study. *Hypertension* 2002; 39:739-743.
  27. **American Heart Association.** Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association, 2003:1-52.
  28. **Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al.** Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulant and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285:2370-2375.
  29. **Pederson OD, Bagger H, Kober L, et al.** Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100:376-380.
  30. **Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, et al.** Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107:2926-2931.
  31. **Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al.** Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24:2090-2098.
  32. **Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG, et al.** Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106:331-336.
  33. **Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al.** Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:712-719.
  34. **Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, et al.** Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:705-711.
  35. **Goette A, Arndt M, Rocken C, et al.** Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2000; 101:2678-2681.
  36. **Gensini F, Padeletti L, Fatini G, et al.** Angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:295-298.
  37. **Tsai CT, Lai LP, Lin JL, et al.** Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109:1640-1646.
  38. **Shi Y, Ducharme A, Li D, et al.** Remodeling of atrial dimensions and emptying function in canine models of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2001; 52:217-225.
  39. **Li D, Shinagawa K, Pang L, et al.** Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachycardia-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104:2608-2614.
  40. **Volpe M, Tocci G, Pagannone E.** Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *Ital Heart J* 2005; 6 (Suppl 1):16S-23S.
  41. **Volpe M, Tocci G, Pagannone E.** Less mega-trials and more clinically oriented studies in hypertension research? The case of blocking Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *J Am Soc Nephrol* 2005; (in press).