

Losartan e fibrillazione atriale

Le basi fisiopatologiche e i risultati degli studi di intervento

Losartan and atrial fibrillation

The pathophysiologic bases and the results of intervention studies

Summary

In the last few years a great deal of data from both experimental studies and clinical trials have shown that drugs able to interfere with the renin-angiotensin system might be beneficial independently of their effect on blood pressure. All the pressure independent effects seem to be directly or indirectly ascribable to inhibition of the angiotensin II receptor AT₁. In this context, the LIFE study provided an irreplaceable and unexpected crop of data, some of which seems to indicate that the losartan molecule has specific peculiarities. This review examines the data currently available in order to explain the mechanisms behind the protective effects losartan has on the whole cardiovascular system.

Trimarco B. Losartan and atrial fibrillation. The pathophysiologic bases and the results of intervention studies. *Trends Med* 2006; 6(3):247-255.

© 2006 Pharma Project Group srl

Key words:
atrial fibrillation
natriuretic peptide
prevention

Lo studio LIFE, oltre ad offrire la prima dimostrazione che, riducendo in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra i valori pressori con un trattamento a base di losartan, è possibile ridurre il rischio di mortalità o di eventi cardio e cerebrovascolari del 13% in più rispetto ad un'eguale riduzione dei valori pressori ottenuta con una terapia a base di atenololo, ha fornito un'ampia messe di ulteriori ed interessanti osservazioni cliniche^{1,2}.

Tra queste, particolare interesse ha suscitato il riscontro di una sostanziale riduzione del rischio di andare incontro a fibrillazione atriale (FA) nei soggetti in ritmo sinusale trattati con losartan rispetto a quelli trattati con atenololo (figura 1).

ARB e riduzione del rischio di fibrillazione atriale (FA)

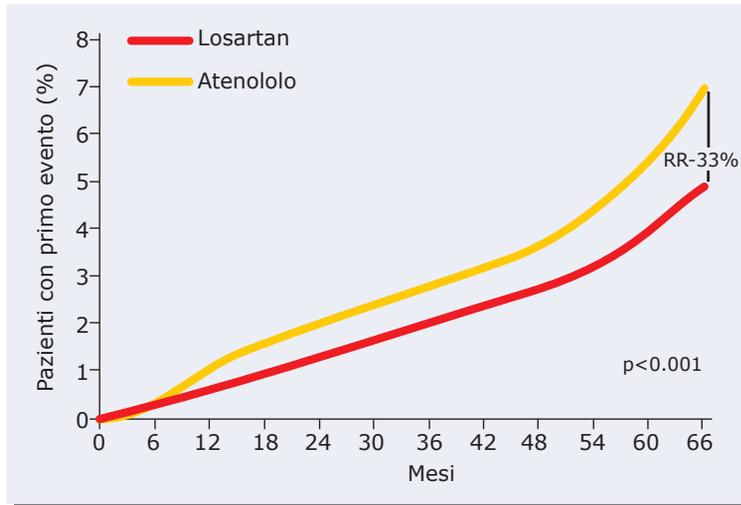
Studi retrospettivi e meta-analisi

Questa osservazione, apparsa inizialmente sorprendente, ha indotto a svolgere un'analisi retrospettiva di studi condotti con ACE-inibitori (ACE-I) o bloccanti dei recettori AT₁ dell'angiotensina II (ARB), volta a confermare o smentire il risultato ottenuto^{3,4}; inoltre, studi prospettici, appositamente disegnati, sono stati condotti per approfondire questo argomento^{5,6}. Più recentemente, Healey e coll.⁷ hanno pubblicato i risultati di una revisione sistematica della letteratura mirata ad individuare tutti gli studi che hanno valutato l'effetto di ACE-



Bruno Trimarco

Dipartimento di Medicina Clinica
Università degli Studi "Federico II"
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli

Figura 1. Insorgenza di fibrillazione atriale nei pazienti arruolati nello studio LIFE. (Modificata da Watchell et al 2005²).

inibitori e bloccanti dei recettori AT_1 dell'angiotensina-II sullo sviluppo di FA. In particolare, sono stati presi in considerazione solo studi clinici randomizzati, controllati, condotti con un disegno a gruppi paralleli. In questo modo sono stati selezionati 11 trial che hanno complessivamente

incluso circa 57.000 pazienti (tabella 1).

Quattro di questi studi avevano incluso pazienti con insufficienza cardiaca, 3 avevano incluso pazienti con ipertensione arteriosa; 2 studi avevano incluso pazienti già sottoposti a cardioversione elettrica per FA ed altri 2 studi avevano

incluso pazienti con infarto del miocardio in fase acuta. La riduzione totale del rischio di sviluppo di FA offerta dal trattamento con farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone è risultata pari al 28% per entrambe le classi di farmaci prese in esame. In particolare, si è riscontrata una riduzione del rischio di FA di poco inferiore al 50% nei pazienti con insufficienza cardiaca ed in quelli sottoposti a cardioversione elettrica. Al contrario, questo fenomeno non è apparso statisticamente significativo nei pazienti con ipertensione arteriosa, eccetto che nello studio LIFE, realizzato in pazienti ipertesi e con ipertrofia ventricolare sinistra¹.

Queste differenze di effetto nei diversi tipi di paziente, e soprattutto la grande efficacia di ACE-inibitori ed antagonisti dei recettori AT_1 dell'angiotensina II in pazienti con

Tabella 1. Effetti del trattamento con ACE-I ed ARB sul rischio di fibrillazione atriale rilevati da Healey e collaboratori attraverso una revisione sistematica della letteratura. (Dati da Healey et al 2005⁷).

Studio	Trattamento n/N	Controlli n/N	RR (95%CI random)
ACE inibitori			
Van Den Berg	2/7	7/11	0.45 (0.13, 1.57)
SOLVD	10/186	45/188	0.22 (0.12, .043)
TRACE	22/790	42/787	0.52 (0.31, 0.87)
Ueng	18/70	32/75	0.60 (0.37, 0.97)
CAPP	117/5492	135/5493	0.87 (0.68, 1.11)
STOPH2	200/2205	357/4409	1.12 (0.95, 1.32)
GISSI	665/17615	721/8846	0.92 (0.83, 1.02)
Totale ACE-inibitori	1034/17615	1339/19609	0.72 (0.56, 0.93)
ARB			
Madrid	9/79	22/75	0.39 (0.19, 0.79)
ValHeFT	116/2209	173/2200	0.67 (0.53, 0.84)
Charm	179/2769	216/2749	0.82 (0.68, 1.00)
LIFE	179/4417	252/4387	0.71 (0.59, 0.85)
Totale ARB	483/9474	663/9411	0.71 (0.60, 0.84)
Totale generale	1517/27069	2002/29220	0.72 (0.60, 0.85)

n=eventi, N=pazienti.

insufficienza cardiaca, sembrano avvalorare l'ipotesi di un effetto protettivo che si realizza prevalentemente mediante il miglioramento delle condizioni emodinamiche.

Studi prospettici e basi fisiopatologiche dell'effetto protettivo sulla FA

L'ipotesi che il miglioramento dell'emodinamica possa ridurre il rischio di FA sembra suffragata, in particolare, dai risultati dello studio Val-HeFT⁸. L'analisi multivariata, condotta per individuare nel singolo paziente i predittori indipendenti di FA, dimostra che, oltre all'età ed al sesso, il predittore più importante per lo sviluppo di questa aritmia è rappresentato da elevate concentrazioni plasmatiche di peptide natriuretico cerebrale (BNP) all'atto dell'arruolamento. Nei pazienti del Val-HeFT, nei quali dopo quattro mesi dall'ingresso nello studio i livelli di BNP si erano ridotti maggiormente, o nei quali la frazione d'eiezione era aumentata più della media, si è registrata una più bassa probabilità di sviluppare FA, indipendentemente dal tipo di trattamento ricevuto. Questo dato si sposa con la relazione fra Fattore Natriuretico Atriale (ANF) e stress di parete, un potente fattore di rischio per fibrillazione, precedentemente osservata da altri Autori (figura 2).

In altre parole, il miglioramento della performance miocardica, determinando una riduzione della pressione di riempimento ventricolare, riduce la tensione parietale dell'atrio sinistro. Questa condizione è al tempo stesso un determinante della concentrazione plasmatica dei peptidi natriu-

retici⁹ e della progressiva dilatazione dell'atrio, fenomeno che a sua volta favorisce l'insorgenza di FA. Anche i risultati sulla intera casistica dello studio CHARM non sono in contrasto con questa ipotesi, in quanto anche in questo caso, la riduzione del rischio di FA riscontrata nel braccio trattato con l'aggiunta di AT₁ bloccanti alla terapia standard, si associa ad un miglioramento della performance cardiaca, come testimoniato da una minor percentuale di pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca¹⁰. Questo tipo di spiegazione non rende conto però di un'altra osservazione ormai consolidata, cioè la netta riduzione della probabilità di ricorrenza di FA offerta dal trattamento con ACE-inibitori o AT₁-antagonisti nei pazienti sottoposti a cardioversione elettrica.

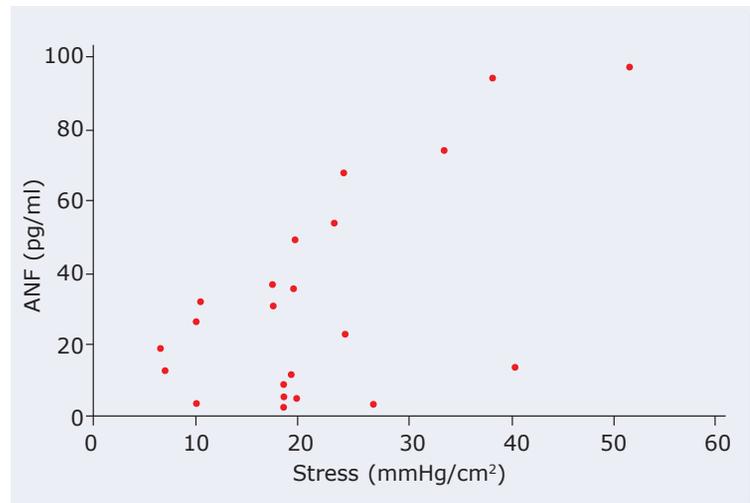
Losartan e FA: oltre l'effetto pressorio

Se le iniziali osservazioni di Madrid⁵, con irbesartan associato ad amiodarone, e di Ueng e collaboratori⁶ con ena-

A parità di riduzione dei valori pressori, losartan riduce la mortalità e la morbilità cardio- e cerebrovascolare in misura significativamente maggiore rispetto ad atenololo: questa osservazione introduce l'ipotesi che altri effetti, oltre quelli pressori, possano giustificare la maggior protezione offerta da losartan rispetto ad altre classi di farmaci o ad altre molecole della stessa classe.

lapril, potevano lasciare il dubbio che l'effetto protettivo dei farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina dipendesse *solo* dalla riduzione della pressione sistolica, che pure costituisce un fattore indipendente di rischio per FA, un recente studio di Fogari e collaboratori ha escluso in modo univoco questa ipotesi¹¹. In questo studio infatti sono stati valutati 222 pazienti con reperto anamnestico di recente episodio di fibrillazione atriale ed ipertensione di grado lieve. I pazienti sono sta-

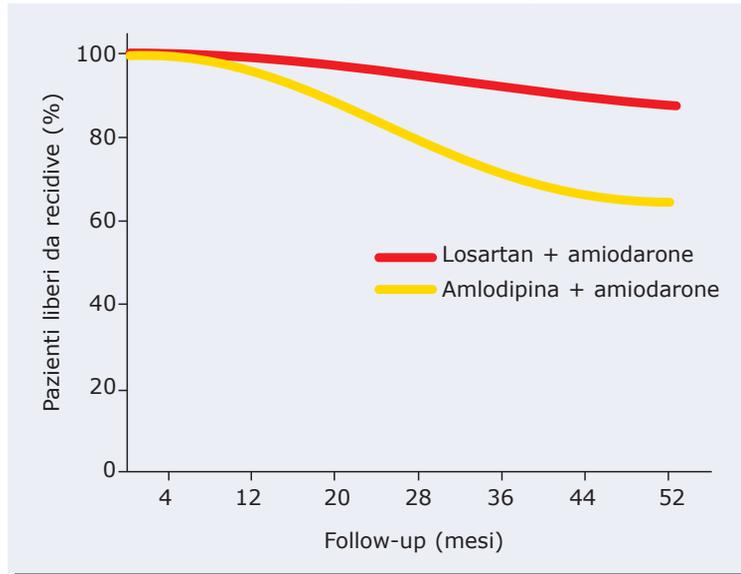
Figura 2. Correlazione fra stress di parete dell'atrio sinistro e livelli plasmatici di ANF (Modificata da Condorelli M 1989⁹).



ti sottoposti a trattamento con amiodarone associato a losartan o amlodipina. Il trattamento antiipertensivo (losartan o amlodipina) era stato aggiunto con l'intento di correggere i livelli pressori. I pazienti sono stati seguiti per un anno e l'efficacia del controllo pressorio offerto dai due diversi trattamenti è stata valutata con il monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa nelle 24 ore, eseguito mensilmente. L'osservazione che 39/111 pazienti (35.1%) randomizzati al trattamento con amlodipina hanno presentato nel corso dell'anno almeno un episodio di FA contro 13/111 pazienti (11.7%) nel gruppo randomizzato a losartan, ha confermato chiaramente che l'effetto antiaritmico legato al blocco dei recettori AT_1 è indipendente da quello correlato alle riduzioni pressorie (figura 3).

Il riscontro di una piena corrispondenza dei valori pressori raggiunti nei due gruppi apre dunque il quesito su quale possa essere il meccanismo alla base dell'azione antiaritmica del losartan. Diviene a questo punto importante comprendere anche perché nella popolazione generale dei pazienti ipertesi, l'interferenza farmacologica con il sistema renina-angiotensina non riduca in eguale misura il rischio di sviluppare FA. Torna utile a tal fine considerare quale possa essere il denominatore comune tra ipertesi con pregresso episodio di FA ed ipertesi con ipertrofia ventricolare, le uniche due tipologie di pazienti nei quali è stata dimostrata la capacità dei farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina di ridurre il rischio di FA.

Figura 3. Riduzione della recidiva di fibrillazione atriale durante trattamento con losartan o amlodipina, entrambi in aggiunta ad amiodarone. (Modificata da Fogari et al 2006¹¹).



Pazienti ipertesi con FA o ipertrofia ventricolare sinistra

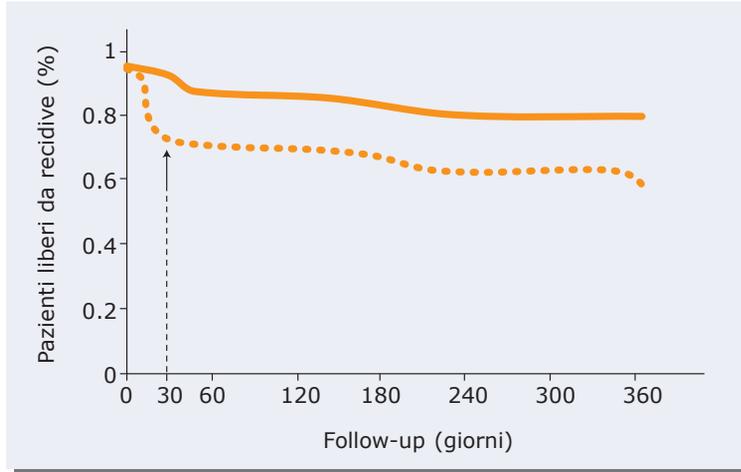
Nei pazienti inclusi nel LIFE è evidente il ruolo di primo piano svolto dal sistema renina-angiotensina, sistema che risulta potenziato a livello cardiaco, come dimostrano le aumentate concentrazioni di RNA messaggero dell'enzima di conversione dell'angiotensina nel ventricolo sinistro sottoposto a sovraccarico di pressione. Un'aumentata espressione dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata documentata anche nell'atrio di soggetti con FA¹². Inoltre è stato dimostrato che l'angiotensina II è coinvolta nella genesi delle alterazioni strutturali degli atri che si realizzano durante la FA, e che sono responsabili della cronicizzazione dell'aritmia¹³. D'altra parte il ruolo fondamentale svolto dall'attivazione del sistema renina-angiotensina, in particolare mediante i recettori AT_1 , è confermato anche da

recenti studi di elettrofisiologia, che dimostrano la capacità dell'angiotensina II di aumentare il batmotropismo ed il cronotropismo dei miociti localizzati intorno allo sbocco delle vene polmonari¹⁴.

L'importanza di queste cellule nello sviluppo degli episodi di FA è testimoniata dall'osservazione che esse rappresentino un obiettivo privilegiato delle manovre di correzione dell'aritmia mediante ablazione. Pertanto, la constatazione che losartan è in grado di spegnere l'effetto aritmogeno dell'angiotensina II su questi miociti¹⁵ può spiegare i meccanismi alla base dei positivi effetti sulle aritmie osservati in studi quali il LIFE¹ e quello di Fogari¹¹.

La conferma *ulteriore* della peculiare attività di losartan sulla prevenzione della FA proviene proprio dallo studio di Madrid⁵. Esiste infatti una sostanziale differenza tra l'andamento temporale dell'effetto antiaritmico di irbesartan de-

Figura 4. Recidiva di fibrillazione atriale nel gruppo trattato con solo amiodarone (linea punteggiata) o amiodarone più irbesartan (linea continua). (Modificata da Madrid AH 2002⁵).



scritto da Madrid e quello riscontrato nel LIFE e da Fogari: nello studio di Madrid, la differente incidenza di FA tra i due gruppi si realizza sostanzialmente nel primo mese di trattamento, mentre successivamente l'incidenza nei trattati con irbesartan è pressochè parallela a quella del gruppo placebo (figura 4).

Al contrario, nei due studi condotti con losartan sembra che la protezione offerta dal blocco dei recettori AT_1 si mantenga nel tempo (figure 1 e 3). Questa differenza non è secondaria, perché potrebbe avere grande rilevanza nella definizione del comportamento più corretto da tenere nella

pratica clinica riguardo alla durata del trattamento farmacologico.

Pazienti sottoposti a bypass aorto-coronarico

A conferma di questa ipotesi, è interessante ricordare quanto è stato dimostrato sia nell'animale da esperimento sia nell'uomo sulla prevenzione di episodi di FA dopo interventi di cardiocirurgia¹⁶. Nello studio di Carnes e collaboratori sono stati valutati 86 pazienti sottoposti ad intervento di bypass coronarico: l'intervento chirurgico è stato realizzato dopo randomizzazione dei pazienti in due gruppi omogenei (n=43); ad un gruppo è stato somministrato, prima dell'intervento e per i 5 giorni successivi, un antiossidante (acido ascorbico 500 mg bid), mentre al gruppo di controllo è stato somministrato un placebo. Nel gruppo di controllo, 15/43 pazienti (34.8%) hanno sviluppato FA, evento registrato solo in 7/43 pazienti (16.2%) trattati con acido ascorbico. Anche in questo

caso è interessante seguire l'andamento temporale dell'effetto protettivo svolto dal trattamento antiossidante: nel gruppo di controllo la probabilità di sviluppare l'aritmia si riduce progressivamente nel periodo post operatorio; di conseguenza, la differenza nella percentuale di pazienti con fibrillazione o "flutter" atriale nei due gruppi si attenua progressivamente, fino a rimanere costante. Si tratta cioè di un andamento analogo a quello riscontrato da Madrid dopo somministrazione di irbesartan in pazienti sottoposti a cardioversione elettrica⁵. L'importanza di questa attività antiossidante descritta risiede sia nel contributo conoscitivo che fornisce ai meccanismi patogenetici di mantenimento della FA, sia in un suo potenziale ruolo aggiuntivo rispetto a quello svolto dal blocco dei recettori AT_1 nel prevenire la FA stessa. Questa considerazione è suffragata sperimentalmente dagli studi condotti sull'animale, che dimostrano come il "pacing" atriale determini un aumento dello stress ossidativo e quindi della concentrazione di perossinitriti nel tessuto atriale, un meccanismo aritmogeno che può essere prevenuto dal pre-trattamento con acido ascorbico. La produzione di radicali liberi dell'ossigeno sembra quindi uno dei fattori responsabili di insorgenza e cronicizzazione della FA. Esiste una relazione biochimica fra radicali liberi e sistema renina-angiotensina? E' oggi noto che il recettore AT_1 stimola la NADPH ossidasi, enzima fondamentale per la produzione di radicali liberi e in definitiva per l'aumento dello stress ossidativo¹⁷. E'

L'effetto di losartan sulla FA osservato nel LIFE si mantiene nel tempo e sembra essere associato all'inibizione dell'effetto aritmogeno dell'angiotensina II su alcune popolazioni di miociti, per esempio quelli localizzati intorno allo sbocco delle vene polmonari.

possibile quindi immaginare che l'azione antiaritmica del losartan si realizzi *anche* attraverso una riduzione dello stress ossidativo. La sua peculiare efficacia infatti sarebbe dovuta sia al blocco dei recettori AT_1 , che ad un effetto specifico correlato all'attività di un suo metabolita. Ad uno dei metaboliti del losartan non coinvolti nel controllo della pressione arteriosa (EXP 3179) è stata recentemente attribuita la capacità di aumentare in maniera significativa i livelli plasmatici di NO, attraverso un meccanismo che è affine a quello in grado di esercitare un'azione antiproliferativa a livello ventricolare sinistro¹⁸. Per valutare la fondatezza di questa ipotesi può essere utile considerare i meccanismi alla base degli altri risultati forniti dallo studio LIFE.

Come precedentemente ricordato, il LIFE è stato il primo, e finora l'unico studio, ad aver dimostrato che in pazienti con ipertensione arteriosa ed ipertrofia ventricolare sinistra, un trattamento basato sul losartan può indurre, a parità di calo pressorio, una riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare superiore a quello indotto da una terapia a base di atenololo¹. L'unicità di questo risultato sta però anche nel fatto che *esso non è stato confermato in studi simili con-*

Numerosi dati clinici e sperimentali suggeriscono che la prevenzione della fibrillazione atriale, associata alla somministrazione di losartan, possa essere correlata anche alla riduzione dello stress ossidativo mediata dall'inibizione della NADPH ossidasi.

dotti con altri AT_1 antagonisti in pazienti ipertesi egualmente ad alto rischio cardiovascolare, anche se con caratteristiche cliniche diverse dalla popolazione inclusa nel LIFE.

Ricadute cliniche degli effetti "extra-pressori" di losartan

E' opportuno quindi partire da questo risultato, considerando in particolare che esso è legato alla riduzione degli eventi cerebrovascolari, mentre non si rilevano differenze sostanziali relativamente agli eventi coronarici; è lecito quindi chiedersi se si tratti di un effetto peculiare del losartan, che si realizza esclusivamente a livello cerebrale, o di un effetto generalizzato. La seconda ipotesi rimane sostenibile anche in assenza di differenze significative nel numero di eventi coronarici, in quanto è noto che il farmaco di paragone, l'atenololo, è accreditato di una capacità di cardioprotezione che potrebbe compensare, magari con diverso meccanismo, la protezione offerta anche a livello cardiaco dal losartan.

Riduzione della proteinuria

Per dirimere questo dubbio, può essere utile considerare un sottostudio del LIFE che ha indagato gli effetti dei due diversi trattamenti sul danno d'organo renale, valutato mediante dosaggio della proteinuria¹⁹. In questa ricerca, il trattamento con losartan ha determinato una riduzione più marcata della proteinuria rispetto all'atenololo. Questo risultato suggerisce una protezione renale più intensa, che correla con la più marcata ri-

duzione degli eventi cerebrovascolari, sostenendo l'ipotesi di un'azione protettiva ubiquitaria del losartan.

Rimane da chiarire però il meccanismo alla base di questa specifica azione protettiva. Una prima possibilità da prendere in considerazione è il ben noto effetto dei farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone sulla elasticità dei grandi vasi.

Iipertensione sistolica isolata

A supporto di questa ipotesi depone l'osservazione che l'effetto protettivo del losartan è particolarmente evidente nei pazienti con ipertensione sistolica isolata²⁰. In questa popolazione, infatti, è più importante il contributo eziopatogenetico proveniente dalla alterata elasticità dei grandi vasi arteriosi, che impedisce l'effetto mantice che essi fisiologicamente svolgono. Si realizza così un aumento della pressione massima, in quanto i vasi non aumentano sufficientemente di diametro in concomitanza della sistole cardiaca, e si riduce la pressione minima, perché viene meno l'aumento di flusso sanguigno assicurato durante la diastole dal ritorno al diametro iniziale dei vasi che non si erano dilatati durante la sistole. Anche il riscontro di una uguale pressione sistolica ottenuta nei due gruppi di trattamento non esclude che l'effetto del losartan sulla distensibilità possa avere un ruolo nel miglioramento della prognosi. Infatti, la corrispondenza riguarda i valori pressori riscontrati in periferia, valori che possono riprodurre non fedelmente quelli rilevati nei grandi vasi.

Analogamente, l'osservazione che il beneficio persiste anche escludendo questi pazienti, non contrasta con l'importanza di questo meccanismo, in quanto una riduzione dell'elasticità delle grandi arterie è stato descritta anche in pazienti con ipertensione sisto-diastolica.

Aggregazione piastrinica

La sottopopolazione dello studio LIFE che mostra benefici più marcati dopo trattamento con losartan è quella dei pazienti con FA. In questo gruppo, la riduzione di pressione arteriosa ottenuta con losartan determina una riduzione di circa il 50% del rischio di andare incontro ad un ictus rispetto alla popolazione trattata con atenololo. La riduzione degli eventi riguarda pressochè esclusivamente l'ictus tromboembolico, la forma più frequente nei pazienti con FA. *Questa osservazione richiama subito alla mente un'azione tipica del losartan che non sembra legata alla capacità del farmaco di bloccare il recettore AT_1 dell'angiotensina-II.* In particolare, studi *in vitro* hanno dimostrato che losartan è in grado di svolgere un effetto antiaggregante piastrinico, che potrebbe risultare particolarmente utile in pazienti con FA, nei quali la ridotta mobilità delle pareti atriali favorisce la formazione di trombi con conseguente aumento del rischio embolico²¹. Anche in questo caso, come in quello dell'ipertensione sistolica isolata, è possibile accettare questa ipotesi di lavoro, senza tuttavia escludere dal beneficio anche i pazienti che non presentano FA. Infatti il miglioramento della prognosi cerebro- e cardiovascolare indot-

to dal losartan rispetto all'atenololo è individuabile anche considerando isolatamente questa parte della casistica del LIFE.

Rimodellamento ventricolare

Ipotesi alternative circa la maggiore protezione d'organo offerta da losartan vengono da due ulteriori sottostudi del LIFE. Il primo di questi ha indagato con metodica ecocardiografica tradizionale le modifiche di massa e geometria del ventricolo sinistro indotte dai due trattamenti antiipertensivi in una popolazione di circa cinquecento pazienti per gruppo²². Il risultato più interessante è che losartan non solo ha ridotto maggiormente lo spessore delle pareti ventricolari sinistre ma, attraverso una contemporanea riduzione dei diametri ventricolari, che per la legge di Laplace sono direttamente proporzionali allo stress di parete, riesce ad ottenere un effetto positivo anche su questo parametro che, come noto, co-

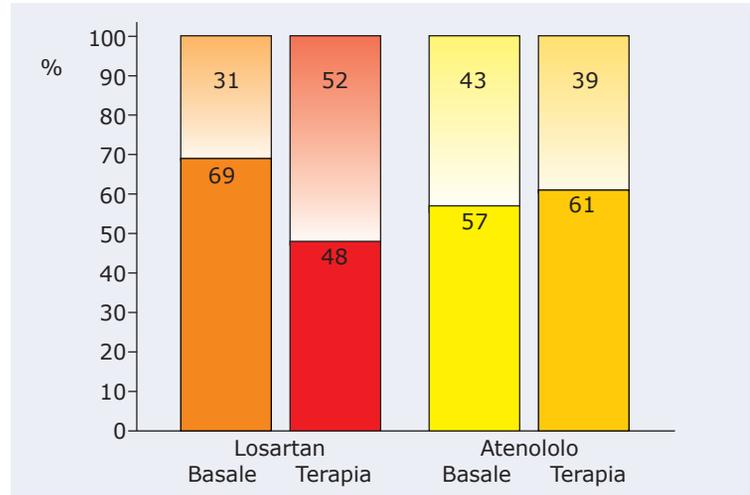
Gli effetti "extra-pressori" di losartan, per i quali esistono oggi prove relativamente certe, possono essere ricondotti a diversi meccanismi: 1) attività antiossidante, 2) azione antiaggregante, 3) capacità di agire favorevolmente sul rimodellamento ventricolare sinistro, sia in senso anatomico (miglioramento dei diametri) sia in senso strutturale (riduzione della componente fibrotica).

stituisce un importante fattore di progressione della cardiopatia ipertensiva, che annovera la FA tra le sue principali complicanze.

Attività antifibrotica

L'altro sottostudio LIFE da ricordare, per cercare di spiegare il miglioramento della prognosi cardio-, cerebrovascolare e renale nel gruppo trattato con losartan, è quello che ha indagato, con una particolare tecnica ultrasonografica e con l'uso di appositi marcatori biochimici, gli effetti dei due

Figura 5. Percentuale di tessuto fibroso (area colorata) e della componente muscolare (area sfumata) in pazienti in trattamento con losartan o con atenololo. Il trattamento con losartan ha ridotto la percentuale di fibrosi interstiziale del 21%. (Dati da Ciulla et al 2004²³).



trattamenti antipertensivi sulla composizione della parete miocardica²³. Nel gruppo losartan non solo si è avuta una maggiore regressione dell'ipertrofia ventricolare ma, e questo è il dato più interessante, la perdita di massa è risultata ascrivibile prevalentemente alla riduzione della componente fibrosa. Infatti, mentre nel gruppo atenololo il rapporto tra componente muscolare e componente fibrosa non si è modificato, nei trattati con losartan esso si inverte, realizzandosi dopo il trattamento una netta prevalenza della quota muscolare su quella fibrosa (figura 5). *Questo effetto è tipico del blocco del sistema renina-angiotensina, che notoriamente svolge un'azione di attivazione della collagenosintesi ed inibisce la collagenolisi.* Conseguentemente, non sorprende che il blocco dei recet-

tori AT₁ dell'angiotensina si risolva in una netta riduzione della componente fibrosa della massa cardiaca.

Conclusioni

Alla luce delle considerazioni fin qui esposte, si può concludere quindi che i diversi benefici clinici osservati con losartan derivano dalla capacità di bloccare il sistema renina-angiotensina sia con effetti diretti mediati dal blocco recettoriale, sia con effetti indiretti correlati ad attività peculiari di molecola (come quella precedentemente descritta per il metabolita EXP 3179), che in taluni casi si sommano con risultati additivi¹⁸. Da questo punto di vista risulta pertanto particolarmente intrigante la capacità di inibire gli effetti legati all'eccessiva produzione di radicali liberi dell'ossigeno

dovuta allo stress ossidativo, data la sua correlazione ad alcune condizioni patologiche: esso infatti sembra contribuire allo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra ed all'insorgenza di FA, aggravare le conseguenze del danno ischemico cerebrale e cardiaco e contribuire alla progressione del danno renale, favorendo la disfunzione endoteliale. Infine, si è recentemente ipotizzato che l'eccessiva produzione di radicali liberi dell'ossigeno possa essere una delle componenti primarie nella patogenesi dello sviluppo di diabete mellito di tipo 2 in pazienti ipertesi o a rischio cardiovascolare. In questo contesto tutti i risultati dello studio LIFE, soprattutto quelli correlati alla prevenzione di FA, rappresentano una conferma della peculiarità e completezza d'efficacia clinica dimostrate da losartan. **TiM**

Bibliografia

1. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al*; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
2. 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.
3. Van den Berg MP, Crijns HJGM, van Veldhuisen DJ, *et al*. Effects of lisinopril in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. *J Card Fail* 1995; 1:355-363.
4. Vermes E, Tardif J-C, Bourassa MG. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 107:2926.
5. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106:331-336.
6. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC. 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.
7. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, *et al*. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1832-1839.
8. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, *et al*; Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149:548-557.
9. Condorelli M, Volpe M. Endocrine function of the heart in cardiac disease. *Acta Cardiol* 1989; 44:203-219.
10. Swedberg K, Pfeffer M, Coen-Solal A. Prevention of atrial fibrillation in symptomatic chronic heart failure by candesartan; results from the CHARM study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 222A.
11. Fogari R, Mugellini A, Destro M, *et al*. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47:46-50.
12. Goette A, Staack T, Rocken C, *et al*. Increased expression of extracellular signal-regulated kina-

- se and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1669-1677.
13. **Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al.** Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2197-2204.
 14. **Yu H, Gao J, Wang H, et al.** Effects of the renin-angiotensin system on the current I(to) in epicardial and endocardial ventricular myocytes from the canine heart. *Circ Res* 2000; 86:1062-1068.
 15. **Chen YJ, Chen YC, Tai CT, et al.** Angiotensin II and angiotensin II receptor blocker modulate the arrhythmogenic activity of pulmonary veins. *Br J Pharmacol* 2006; 147:12-22.
 16. **Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, et al.** Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res* 2001; 89:E32-E38.
 17. **Kuno A, Miura T, Tsuchida A, et al.** Blockade of angiotensin II type 1 receptors suppressed free radical production and preserved coronary endothelial function in the rabbit heart after myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39:49-57.
 18. **Watanabe T, Suzuki J, Yamawaki H, et al.** Losartan Metabolite EXP3179 Activates Akt and Endothelial Nitric Oxide Synthase via Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 in Endothelial Cells Angiotensin II Type 1 Receptor-Independent Effects of EXP3179. *Circulation* 2005; 112:1798-1805.
 19. **Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, et al; LIFE substudy.** Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens* 2004; 22:1679-1681.
 20. **Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL, et al.** Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE substudy. Losartan Intervention For Endpoint-Reduction in Hypertension. *Am Heart J* 2002; 144:530-537.
 21. **Nunez A, Gomez J, Zalba LR, et al.** Losartan inhibits in vitro platelet activation: comparison with candesartan and valsartan. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1:175-179.
 22. **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) trial. *Circulation* 2005; 111:e377.
 23. **Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, et al.** Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004; 110:552-557.

